

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Mirikizumab (Omvoh®)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 3 A

Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

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

Stand: 14.07.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	27
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	36
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	42
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	49
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	50
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	52
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	62
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	63
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	71
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	81
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	89
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	109
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	123
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	127
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	128
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	131
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	131
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	135
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	136
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	136
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	138
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	138
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	138
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	139
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	141

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
Tabelle 3-2: Klassifikation der Ausdehnung der Colitis ulcerosa.....	24
Tabelle 3-3: Klassifikation der Krankheitsaktivität der Colitis ulcerosa	25
Tabelle 3-4: Mayo-Score zur Klassifikation der Krankheitsaktivität	25
Tabelle 3-5: Inzidenz der Colitis ulcerosa in Europa.....	37
Tabelle 3-6: Inzidenz der Colitis ulcerosa in Deutschland	38
Tabelle 3-7: Relevante Periodenprävalenzraten der Colitis ulcerosa in Deutschland	39
Tabelle 3-8: Weitere Perioden-Prävalenzraten der Colitis ulcerosa in Deutschland	40
Tabelle 3-9: Prognose für die Entwicklung der Inzidenz der Colitis ulcerosa.....	41
Tabelle 3-10: Berechnung der Prävalenz der Colitis ulcerosa unter Annahme einer jährlichen Steigerung um 2,34%	42
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	43
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten mit Colitis ulcerosa in Deutschland	45
Tabelle 3-13: Anzahl erwachsener Patienten mit Colitis ulcerosa in Deutschland.....	45
Tabelle 3-14: Anzahl erwachsener Patienten mit einer aktiven Colitis ulcerosa, die mit einem Biologikum behandelt werden.....	46
Tabelle 3-15: Anzahl an Patienten in der Teilpopulation A.....	47
Tabelle 3-16: Anzahl an Patienten in der Teilpopulation B.....	48
Tabelle 3-17: Anzahl erwachsener GKV-Patienten in der Zielpopulation	49
Tabelle 3-18: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	50
Tabelle 3-19: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	64
Tabelle 3-20: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	69
Tabelle 3-21: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	72
Tabelle 3-22: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	81
Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	89
Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	100
Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ..	101
Tabelle 3-26: Zusatzkosten für sonstige GKV-Leistungen (pro Patient).....	108

Tabelle 3-27: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	110
Tabelle 3-28: Zusammenfassung der Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung sowie Kennzeichnung in der Fachinformation.....	136
Tabelle 3-29: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind.....	139

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Pathogenese der Colitis ulcerosa	16
Abbildung 3-2: Ausbreitung der Colitis ulcerosa im Dickdarm	18
Abbildung 3-3: Die vier prädefinierten Kurven der Verlaufsformen der Colitis ulcerosa 10 Jahre nach Diagnose.....	20
Abbildung 3-4: Flowchart zur Ableitung der Zielpopulation	44

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-ASA	5-Aminosalicylsäure (5-Aminosalicylic Acid)
6-MP	6-Mercaptopurin
$\alpha 4\beta 7$	Integrin $\alpha 4\beta 7$
ADA	Anti-Drug-Antikörper
ALT	Alanin-Aminotransferase
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
APU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
AST	Aspartat-Aminotransferase
AVP	Apothekenverkaufspreis
AZA	Azathioprin
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CD	Cluster of Differentiation-Antigen
CFP-10	10 kDa Culture Filtrate Protein
CRP	C-reaktives Protein
CXCL	Chemokin (C-X-C motif)-Ligand
DAV	Deutscher Apothekenverband
DESTATIS	Statistisches Bundesamt (Deutsches Statistik-Informationssystem)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EG	Europäische Gemeinschaft
EIM	Extraintestinale Manifestationen
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (European Public Assessment Report)
ESAT-6	Early Secreted Antigenic Target 6 kDa
ESR	Erythrozytensedimentationsrate
EU	Europäische Union

Abkürzung	Bedeutung
EURD-Liste	Liste der in der Union festgelegten Stichtage (European Union Reference Dates)
FDA	US-amerikanische Arzneimittelbehörde (Food and Drug Administration)
FOXP3	Forkhead-Box-Protein P3
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gamma-GT	Gamma-Glutamyltransferase
GATA3	GATA-binding protein-3
GEK	Gmünder Ersatzkasse
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GOP	Gebührenordnungsposition
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HBc	Hepatitis Bc (engl. core), ein Teil des Hepatitis-B-Virus
HBs	Hepatitis Bs (engl. surface), ein Teil des Hepatitis-B-Virus
HBsAg	Hepatitis Bs-Antigen
HBV	Hepatitis-B-Virus
HDL	Lipoprotein hoher Dichte (High Density Lipoprotein)
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA	Humane Leukozytenantigene
i.v.	Intravenös
ICD-10	10. Version der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, einer medizinischen Klassifikationsliste der Weltgesundheitsorganisation (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision)
IBSEN	Inflammatory Bowel South-Eastern Norway
IL	Interleukin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRF4	Interferon Regulatory Factor 4
IU	Internationale Einheit (International Unit)
IgG	Immunglobulin G

Abkürzung	Bedeutung
JAK	Januskinase
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KI	Konfidenzintervall
LDL	Lipoprotein niedriger Dichte (Low Density Lipoprotein)
MACE	Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (Major Adverse Cardiovascular Event)
MAdCAM	Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule 1
Max	Maximum
Min	Minimum
MRT	Magnetresonanztomografie
MwSt	Mehrwertsteuer
NF-κB	Nuclear Factor-κB
NKT	Natürliche Killer-T-Zellen
NYHA	New York Heart Association
PML	Progressive multifokale Leukoenzephalopathie
PRAC	Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee)
PSC	Primäre sklerosierende Cholangitis
PU.1	Purine-rich nucleic acid binding protein 1
PUVA	Psoralen mit UV-A
PZN	Pharmazentralnummer
RMP	Risk-Management-Plan
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
S1P	Sphingosin-1-Phosphat
s.c.	Subkutan (Subcutaneous)
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics
Taxe-VK	Apothekenverkaufspreis
TBC	Tuberkulose
TGF-β	Transforming Growth Factor beta
TH0	Naive T-Helfer-Zellen
TLR	Toll-like-Rezeptor

Abkürzung	Bedeutung
TNF	Tumornekrosefaktor
Treg	Regulatorische T-Zellen
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation)
WIG2	Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung
ZI	Zentralinstitut für kassenärztliche Versorgung in Deutschland
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird im Folgenden auf die Nennung geschlechtsspezifischer Formen verzichtet.

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.

Mirikizumab ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen (1).

Im Rahmen des Beratungsgesprächs vom 12. Januar 2022 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Zielpopulation von Mirikizumab für die frühe Nutzenbewertung in folgende zwei Teilpopulationen unterteilt:

- A) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben
- B) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder dieses nicht vertragen haben

Zudem legte der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für beide Teilpopulationen fest. Der Vergabe der ZVT wird zugestimmt. Darüber hinaus zieht die Lilly Deutschland GmbH die Wirkstoffe Filgotinib sowie Ozanimod als zusätzliche ZVT für beide Teilpopulationen heran (siehe Tabelle 3-1). Entsprechende Erläuterungen finden sich in Abschnitt 3.1.2.

Tabelle 3-1: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Teilpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie
A: Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben	<u>Durch den G-BA festgelegt:</u> Ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab) oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder Vedolizumab
	<u>Durch die Lilly Deutschland GmbH ergänzt:</u> Filgotinib oder Ozanimod
B: Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder dieses nicht vertragen haben	<u>Durch den G-BA festgelegt:</u> ^a Ein Wechsel der Therapie auf einen TNF- α -Antagonisten (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab) oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder Vedolizumab, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n)
	<u>Durch die Lilly Deutschland GmbH ergänzt:</u> Filgotinib oder Ozanimod
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung; TNF: Tumornekrosefaktor a: In der Niederschrift zum Beratungsgespräch benannte der G-BA die ZVT für Teilpopulation B wie folgt „Ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab) oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder Vedolizumab, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und Vortherapie(n)“. Im Hinblick auf aktuelle Nutzenbewertungen geht die Lilly Deutschland GmbH davon aus, dass der G-BA die ZVT wie folgt angepasst hat „Ein Wechsel der Therapie auf einen TNF- α -Antagonisten (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab) oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder Vedolizumab, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n)“.	

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).

Es fanden zwei Beratungsgespräche mit dem G-BA statt, am 09. Juni 2017 (Vorgangsnummer 2017-B-041 (2)) und am 12. Januar 2022 (Vorgangsnummer 2021-B-388 (3)). Die ZVT, die vom G-BA 2017 vergeben wurde, wurde mit den Schreiben vom 15. Juli 2020 (4) und vom 17. Juni 2021 (5) sowie im Beratungsgespräch am 12. Januar 2022 (3) jeweils infolge einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse aktualisiert.

Der G-BA bestimmte die folgende ZVT für die beiden Teilpopulationen:

- A) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Mirikizumab:

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

- B) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder dieses nicht vertragen haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Mirikizumab:

- Ein Wechsel der Therapie auf einen TNF- α -Antagonisten (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab) oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder Vedolizumab, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n)¹

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

¹ In der Niederschrift zum Beratungsgespräch benannte der G-BA die ZVT für Teilpopulation B wie folgt „Ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab) oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder Vedolizumab, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und Vortherapie(n)“. Im Hinblick auf aktuelle Nutzenbewertungen geht die Lilly Deutschland GmbH davon aus, dass der G-BA die ZVT wie folgt angepasst hat „Ein Wechsel der Therapie auf einen TNF- α -Antagonisten (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab) oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder Vedolizumab, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n)“

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.

Die Aussagen des G-BA zur ZVT „basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse“ und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich „eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht“ (3). Laut aktueller S3-Leitlinie für die Indikation Colitis ulcerosa werden, zusätzlich zu den vom G-BA bereits bestimmten ZVT, auch Filgotinib und Ozanimod als Therapieoptionen für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, empfohlen (6). Sowohl Filgotinib als auch Ozanimod entsprechen damit den in Kapitel 5 § 6 der Verfahrensordnung des G-BA festgelegten Kriterien zur Auswahl der ZVT (7) und sollten daher laut Auffassung der Lilly Deutschland GmbH als ZVT berücksichtigt werden.

Tofacitinib wird in der deutschen S3-Leitlinie nicht erst in späteren Therapielinien, sondern sowohl für Patienten, bei denen konventionelle Therapien versagt haben, als auch für Patienten, die auf Biologika versagt haben, empfohlen (6). In den Beschlüssen des G-BA zu Filgotinib und Ozanimod wird Tofacitinib jedoch nicht mehr als ZVT für die Teilpopulation A aufgeführt (8, 9). Entsprechend der aktuellen S3-Leitlinie sowie der Niederschrift des Beratungsgesprächs zu Mirikizumab wird Tofacitinib im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung weiterhin als ZVT für Teilpopulation A und B berücksichtigt (3).

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Angaben in Abschnitt 3.1 beruhen auf der Fachinformation zu Mirikizumab, den finalen Niederschriften zu den Beratungsgesprächen am 09. Juni 2017 und 12. Januar 2022, den Aktualisierungen der ZVT nach dem Beratungsgespräch 2017 vom 15. Juli 2020 und 17. Juni 2021 sowie der aktuellen S3-Leitlinie (1-6).

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. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Omvoh® (Mirikizumab) 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/in einem Fertigpen / Omvoh® 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2023.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2017-B-041 vom 09.06.2017 - LY3074828 zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis Ulcerosa. 2017.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2021-B-388 vom 12.01.2022 - Mirikizumab zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis Ulcerosa. 2022.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie - Beratungsanforderung 2020-B-140-z (2017-B-041) - LY3074828 zur Behandlung der Colitis ulcerosa. 2020.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie - Beratungsanforderung 2021-B-144-z (2017-B-041) - LY3074828 zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis Ulcerosa. 2021.
6. Kucharzik T, Dignass A, Atreya R, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K, et al. S3-Leitlinie Colitis ulcerosa (Version 6.1) Februar 2023 – AWMF-Registriernummer: 021-009. 2023.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008. 2023.
8. 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) Filgotinib (neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa). 2022.
9. 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.

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.

Bei Colitis ulcerosa (ICD-10-Code K51) handelt es sich um eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung, deren Verlauf entweder kontinuierlich ist oder sich durch eine phasenweise Abwechslung aktiver Schübe und symptomarmer bis symptomfreier Perioden (Remission) auszeichnet (1-4). Die Entzündung betrifft die Dickdarmmukosa, wobei das Rektum regelhaft und weiter proximal gelegene Abschnitte des Dickdarms fakultativ betroffen sind bis hin zum Befall des gesamten Dickdarms (1, 2).

Pathogenese der Colitis ulcerosa

Die Ätiologie der Colitis ulcerosa ist multifaktoriell und bisher noch nicht vollumfänglich geklärt (2). Nach derzeitigem Stand nimmt neben einer genetischen Prädisposition, Defekten in der Epithelbarriere und Umweltfaktoren, eine fehlgeleitete Immunantwort eine Schlüsselrolle in der Entstehung der Colitis ulcerosa ein (2, 4-7).

Die Besiedlung des Darms mit kommensalen Bakterien, Pilzen und Viren stellt das Mikrobiom dar, das für den Metabolismus und das Immunsystem des Menschen essenziell ist (8). Die Mukosa-Schicht bildet durch verschiedene Elemente (Schleimschicht, Zell-Zell-Kontakte etc.) die Epithelbarriere des Darms, die normalerweise als Hürde zwischen eindringenden Mikroorganismen und dem darmassoziierten Immunsystem steht (2, 7, 9, 10). Zum einen besteht dadurch eine physikalische Barriere zwischen den Mikroorganismen und den Immunzellen des Wirts, zum anderen werden antimikrobielle Peptide, wie z. B. Defensin, synthetisiert, die ein Eindringen der Mikroorganismen limitieren (2, 8).

Bei Colitis ulcerosa-Patienten ist die epitheliale Barriere defekt, was zu einem vermehrten Eindringen von Mikroorganismen führt (2, 10). Diese Defekte sind auf eine veränderte Expression, Sekretion und Struktur der Mucine zurückzuführen (11), welche strukturgebend für die mukosale Schleimschicht sind. Durchdringen Mikroorganismen die intestinale Barriere, werden dendritische Zellen und Makrophagen in der Lamina propria aktiviert und eine Immunantwort eingeleitet. Aufgrund des vermehrten und andauernden Eindringens von Mikroorganismen, kommt es bei der Colitis ulcerosa zu einer anhaltenden Immunantwort (siehe Abbildung 3-1) (2, 7, 8).

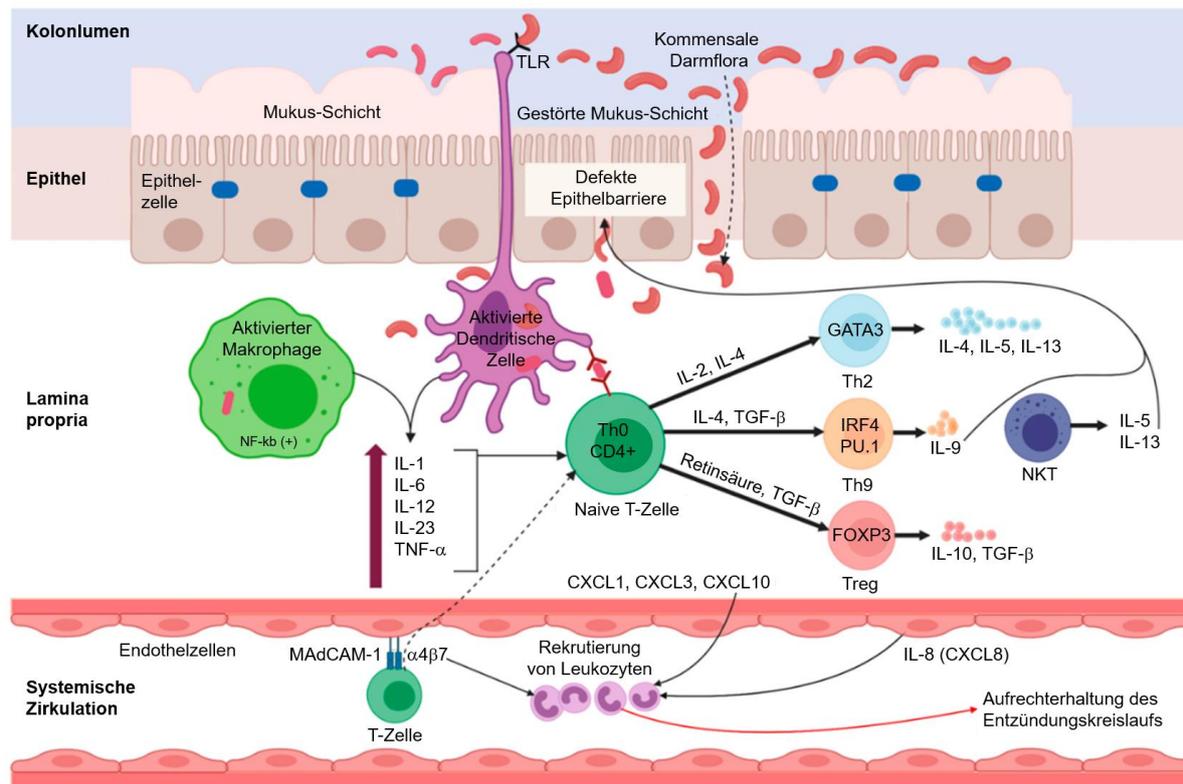


Abbildung 3-1: Pathogenese der Colitis ulcerosa

$\alpha 4\beta 7$: Integrin $\alpha 4\beta 7$; CD: Cluster of Differentiation-Antigen; CXCL: Chemokin (C-X-C motif)-Ligand; FOXP3: Forkhead-Box-Protein P3; GATA3: GATA-binding protein-3; IL: Interleukin; IRF4: Interferon Regulatory Factor 4; MAdCAM: Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule 1; NF- κ B: Nuclear Factor- κ B; NKT: Natürliche Killer-T-Zellen; PU.1: Purine-rich nucleic acid binding protein 1; TGF- β : Transforming Growth Factor beta; TH0: Naive T-Helfer-Zellen; TLR: Toll-like-Rezeptor; TNF: Tumornekrosefaktor; Treg: Regulatorische T-Zellen

Quelle: (12)

Bei an Colitis ulcerosa erkrankten Patienten ist sowohl die Anzahl der aktivierten dendritischen Zellen als auch deren Stimulationsfähigkeit erhöht. Interessanterweise korreliert die Anzahl der aktivierten Zellen mit der Krankheitsaktivität, sodass davon auszugehen ist, dass dendritische Zellen eine wichtige Rolle bei der Entstehung und Aufrechterhaltung der Colitis ulcerosa einnehmen (13). Dendritische Zellen und Makrophagen produzieren bzw. fördern die Synthese proinflammatorische(r) Zytokine (z. B. Tumornekrosefaktor [TNF]- α , Interleukin [IL]-1, IL-2, IL-6, IL-12, IL-13, IL-17A/F, IL-21, oder IL-23), Chemokine (z. B. CXCL1 oder CXCL3) und antimikrobieller Peptide (2, 7, 14). Immunzellen, die aus der Lamina propria betroffener Patienten isoliert wurden, zeigen eine erhöhte Expression verschiedener in die Immunantwort involvierter Zytokine (u. a. IL-6, IL-13 und TNF- α) im Vergleich zu Immunzellen, die aus nicht befallenem Gewebe isoliert wurden (15). Neben der vermehrten Expression proinflammatorischer Zytokine, ist auch die Anzahl an Lymphozyten in der Lamina propria erhöht (1, 15).

Nach der Prozessierung der eingedrungenen Antigene durch dendritische Zellen, wird unter anderem die Differenzierung naiver Th0-Zellen in Th2-Effektorzellen angestoßen (2, 15).

Sowohl Th2- als auch natürliche Killer-T-Zellen (NKT) exprimieren weitere Interleukine und verstärken somit die Entzündungsantwort. Bei Colitis ulcerosa-Patienten ist zudem die Anzahl der NKT in der Lamina propria erhöht (2).

Eine Schlüsselrolle bei der Pathogenese der Colitis ulcerosa nimmt IL-23 ein (16). In der Mukosa von Colitis ulcerosa-Patienten ist dessen Produktion durch eine erhöhte Anzahl und Aktivität dendritischer Zellen und Makrophagen verstärkt (16). Binden Antigene an Toll-like-Rezeptoren auf dendritischen Zellen und Makrophagen, werden Signalkaskaden initiiert, die zur Bildung von IL-23 führen (16) (siehe auch Abbildung 3-1). Durch die Bindung von IL-23 an seinen Rezeptor, welcher beispielsweise von T-Zellen exprimiert wird, wird die Synthese von Zytokinen wie IL-17, IL-22 oder TNF- α initiiert (16, 17). Zudem kommt IL-23 eine große Bedeutung bei der Erhaltung und Proliferation von Th17-Zellen zu (16, 17). Th17-Zellen wiederum sekretieren ebenfalls proinflammatorische Zytokine wie TNF- α und IL-17 und rekrutieren damit Neutrophile, Mastzellen und Makrophagen in das entzündliche Gewebe (17-20). Schließlich wird die Entzündungsantwort durch die systemische Rekrutierung von Leukozyten mittels Chemokinen wie CXCL8 an den lokalen Entzündungsherd weiter verstärkt, sodass eine chronische Entzündung entsteht (2). Darüber hinaus ist bei Colitis ulcerosa-Patienten das Gleichgewicht in der Mukosa zwischen regulatorischen und Effektor-T-Zellen gestört (2, 4, 21). So hemmt IL-23 die Differenzierung regulatorischer T-Zellen (Tregs) (17). Diese sorgen normalerweise für die Regulierung der Immunreaktionen, sodass im Falle der Colitis ulcerosa dieser antiinflammatorische Aspekt fehlt (16, 21).

Risikofaktoren für die Entstehung einer Colitis ulcerosa

Als Risikofaktoren für die Entwicklung einer Colitis ulcerosa gelten u. a. genetische Prädispositionen. So haben 8-14% der Colitis ulcerosa-Patienten eine familiäre Vorgeschichte und Verwandte ersten Grades von Betroffenen haben ein 4-fach erhöhtes Risiko selbst an Colitis ulcerosa zu erkranken (1). In genomweiten Assoziationsstudien und Sequenzierungen konnten bereits ca. 260 Genloci identifiziert werden, die im Zusammenhang mit entzündlichen Darmerkrankungen stehen (5). Betroffene Gene spielen eine Rolle bei der angeborenen und erworbenen Immunantwort, sowie im Zytokin-Signalling und bei der Funktion der epithelialen Barriere des Darms (5).

Neben genetischen Faktoren gibt es eine Reihe an Umweltfaktoren, die vermutlich mit der Entstehung einer Colitis ulcerosa assoziiert sind. Die steigende Inzidenz chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen in Schwellenländern deutet daraufhin, dass Faktoren wie veränderte Ernährungsgewohnheiten, der Einsatz von Antibiotika, eine verbesserte Hygiene und weniger Infektionen zur Entstehung einer Colitis ulcerosa beitragen können (4-6, 22, 23). Diskutiert wird weiterhin u. a. der Einfluss oraler Kontrazeptiva oder der Luft- und Wasserverschmutzung (6, 23). Als protektive Faktoren gelten eine Appendektomie und Rauchen, wohingegen Menschen, die mit dem Rauchen aufhören, ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Colitis ulcerosa aufweisen (4-6, 23).

Geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten

Die höchste altersspezifische Inzidenz besteht bei Menschen im Alter zwischen 15-35 Jahren (2, 6, 24), wobei ein zweiter Altersgipfel zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr berichtet wurde (2, 6).

In einer Meta-Analyse populationsbasierter Studien westlicher Länder konnte gezeigt werden, dass Mädchen im jüngeren Alter (Altersgruppe 5-9 Jahre) ein ca. 22% höheres Risiko haben als Jungen, mit Colitis ulcerosa diagnostiziert zu werden, während für Personen zwischen 10 und 44 Jahren keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Inzidenz der Colitis ulcerosa festgestellt werden konnten. Nach dem 45. Lebensjahr hatten Frauen dagegen ein etwas verringertes Risiko (ca. 13-32%) an Colitis ulcerosa zu erkranken (25). In diesem Zusammenhang wird ein Einfluss epigenetischer Veränderungen in Folge von altersbedingten Hormonschwankungen wie Pubertät und Menopause vermutet (26). Auch bezüglich genetischer Prädisposition werden geschlechtsspezifische Unterschiede berichtet (26). So konnten Allele der für IL-23 und IL-10 kodierenden Gene identifiziert werden, die im Hinblick auf Colitis ulcerosa mit einem jeweils höheren Erkrankungsrisiko für Männer bzw. Frauen assoziiert sind (27, 28).

Symptome & Verlauf der Erkrankung

Die Entzündung betrifft die Mukosa des Dickdarms, wobei das Rektum regelhaft und weiter proximal gelegene Abschnitte des Dickdarms fakultativ betroffen sind. Es kann zum Befall des gesamten Dickdarms kommen (1, 2, 29). Je nach Ausbreitung wird zwischen einer Proktitis, einer Linksseitencolitis und einer ausgedehnten Colitis unterschieden (siehe Abbildung 3-2) (1, 2, 29). Bei der Proktitis beschränkt sich die Entzündung auf das Rektum, während bei der Linksseitencolitis die Entzündung bis zur linken Flexur reicht. Bei der ausgedehnten Colitis breitet sich die Entzündung über die linke Flexur hinaus aus (2). Bei Diagnosestellung weisen ca. 30-60% der Patienten eine Proktitis auf, 16-45% eine Linksseitencolitis und 15-35% eine ausgedehnte Colitis (1, 2).

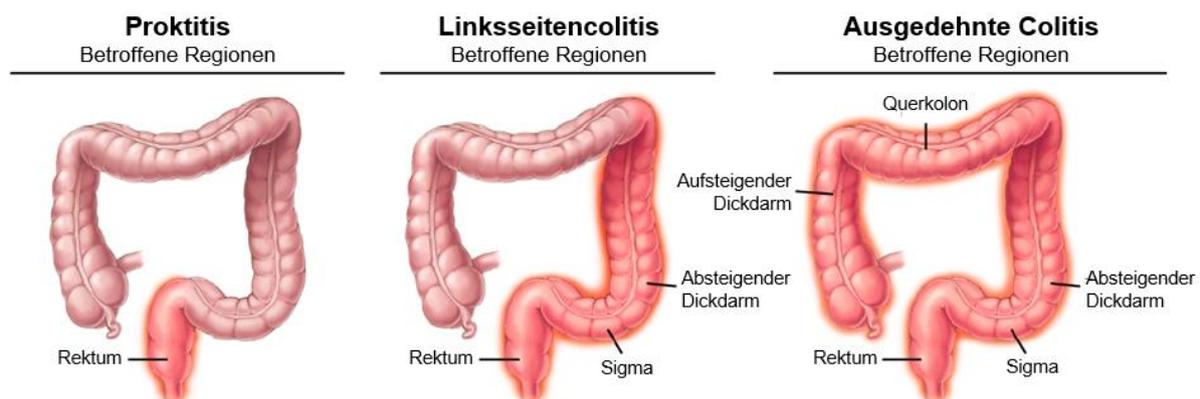


Abbildung 3-2: Ausbreitung der Colitis ulcerosa im Dickdarm

Quelle: (29)

Bei etwa 25-50% der Patienten, die initial mit einer Linksseitencolitis diagnostiziert werden, wird ein Progress der Erkrankung beobachtet (2). Dabei haben Patienten, die bei Diagnosestellung jünger sind (15-30 Jahre), ein höheres Risiko für einen Progress des Befallsmusters und in der Folge einen schweren Krankheitsverlauf als Patienten, die in höherem Alter erkranken (1, 2). Eine proximale Ausdehnung der Erkrankung ist zudem wahrscheinlicher je länger der Patient bereits an einer Colitis ulcerosa erkrankt ist: In einer skandinavischen Kohortenstudie wiesen 19% der Patienten, die zunächst mit einer Proktitis diagnostiziert wurden, nach 5 Jahren eine Linksseitencolitis auf (bzw. 10% eine ausgedehnte Colitis). Nach 10 Jahren betrug der Anteil der Patienten mit Progress zu einer Linksseitencolitis bereits 28% (bzw. 14% im Hinblick auf die ausgedehnte Colitis) (1, 30, 31).

Die meisten Patienten erleiden einen schubförmigen Verlauf, bei dem sich Phasen aktiver Schübe und Remissionen abwechseln (1, 32). Hauptsymptom der Colitis ulcerosa sind blutige, schleimige Durchfälle. Weitere Symptome sind patientenindividuell und variieren je nach Ausmaß der Erkrankung und des aktiven Schubes (1). Häufig weisen Patienten, vor allem jene mit Proktitis, eine Bowel Urgency (imperativer Stuhldrang) und Tenesmen auf. Patienten mit ausgedehnter Colitis hingegen leiden zusätzlich häufig unter abdominellen Schmerzen (1). Zudem können systemische Symptome wie Fieber, durch Anämie bedingte Fatigue und Kurzatmigkeit sowie Schmerzempfindlichkeit im Unterleib sowie bei schweren Schüben auch Tachykardie und Gewichtsverlust auftreten (1, 2, 32).

Verschiedene Verlaufsformen der Colitis ulcerosa wurden in einer großen skandinavischen Kohortenstudie mit 519 neu diagnostizierten Colitis ulcerosa-Patienten (Inflammatory Bowel South-Eastern Norway [IBSEN]-Kohorte) analysiert (Abbildung 3-3) (30).

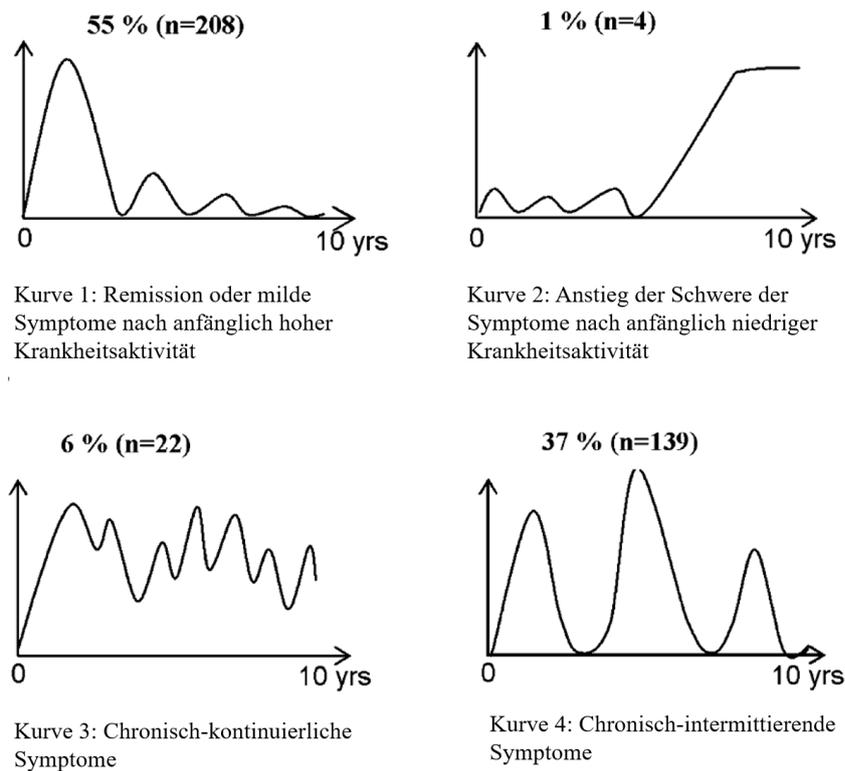


Abbildung 3-3: Die vier prädefinierten Kurven der Verlaufsformen der Colitis ulcerosa 10 Jahre nach Diagnose

Quelle: Modifiziert nach (30)

So zeigten 55% der Patienten milde Symptome oder eine Remission nach anfänglich hoher Krankheitsaktivität, während bei 1% der Patienten die Schwere der Symptome nach anfänglich niedriger Krankheitsaktivität anstieg. Zudem zeigten 6% der Patienten einen chronisch-kontinuierlichen Verlauf und 37% der Patienten wiesen chronisch-intermittierende Symptome auf (30). Insgesamt erlitten während der ersten 10 Jahre 83% der Patienten nach Diagnose einen erneuten Schub (30). Darüber hinaus zeigt eine Studie mit 1.611 Colitis ulcerosa-Patienten, dass bei zunehmender Erkrankungsdauer (>25 Jahre) die intermittierende Verlaufsform mit einer kumulativen Wahrscheinlichkeit von 90% dominiert (33).

Extraintestinale Manifestationen

Bei etwa einem Drittel der Patienten treten extraintestinale Manifestationen (EIM) auf, wobei das Risiko eine EIM zu entwickeln mit der Dauer der Erkrankung ansteigt (1, 34, 35). Generell treten EIM in nahezu allen Organsystemen auf und können für den Patienten lebensbedrohlich sein (34). Am häufigsten betroffen sind das muskuloskelettale und vaskuläre System sowie Augen, Haut, Nieren, Leber- und Gallenwege (36). Es besteht eine genetische Prädisposition für das Auftreten von EIM. Vor allem bestimmte Allele der humanen Leukozytenantigene (HLA) sind mit dem verstärkten Auftreten von EIM assoziiert (36). Periphere Arthritis ist insgesamt die häufigste EIM bei Colitis ulcerosa-Patienten (35). Zu weiteren EIM des muskuloskelettalen Systems zählen ankylosierende Spondylitis, Sakroiliitis, Osteopenie und Osteoporose (36). Colitis ulcerosa-Patienten weisen darüber hinaus häufig typische hepatische

Manifestationen auf. Hierbei ist vor allem das Auftreten einer primär sklerosierenden Cholangitis (PSC), einer chronischen Gallenwegserkrankung, die durch Entzündung und Fibrose der intrahepatischen und extrahepatischen Gallengänge gekennzeichnet ist, bedeutsam, da diese mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines Kolorektalkarzinoms assoziiert ist (32, 36). Des Weiteren kann eine PSC zu einer Leberzirrhose führen, welche ohne Lebertransplantation tödlich verläuft (37). Außerdem sind EIM, die die Haut betreffen, wie Stomatitis aphthosa, Erythema nodosum, Psoriasis oder Pyoderma gangraenosum, bei Colitis ulcerosa-Patienten zu finden (35). Weiterhin können Uveitis, Episkleritis und Skleritis als Manifestation in den Augen auftreten (35, 36).

Komplikationen

Zu den schweren Komplikationen, die lebensbedrohlich für die Patienten sein können, gehören venöse Thromboembolien, für die Colitis ulcerosa-Patienten ein erhöhtes Risiko aufweisen (1, 32, 34, 36). Als schwerste Komplikation der Colitis ulcerosa gilt eine Darmperforation, an der – trotz Operation – bis zu 27% der Patienten versterben (32). Ein schwerer Verlauf der Colitis ulcerosa gilt als Risikofaktor für das Auftreten einer Darmperforation (32). Sie folgt in etwa der Hälfte der Fälle auf ein toxisches Megakolon, kann im aktiven Schub oder nach einer endoskopischen Untersuchung jedoch auch spontan auftreten (32).

Beim toxischen Megakolon handelt es sich um eine potenziell lebensbedrohliche Komplikation, bei der es zu einer Erweiterung (Dilatation) des Kolons auf über 6 cm kommt und die mit Anzeichen systemischer Toxizität einhergeht (38, 39). Laut S3-Leitlinie sollte umgehend eine konservative intensivmedizinische Therapie eingeleitet werden; stellt sich innerhalb von 48-72 Stunden keine Besserung oder gar eine Verschlechterung ein, sollte der Patient umgehend operiert werden (32).

Als weitere schwere Komplikation gelten massive rektale Blutungen (32). Diese treten mit einer Inzidenz von bis zu 4,5% bei Colitis ulcerosa-Patienten auf und sind für etwa 5% der Notfalleingriffe verantwortlich (32). Liegen gleichzeitig noch Kreislaufinstabilität mit Katecholaminpflichtigkeit oder im Verlauf ein Transfusionsbedarf von mehr als vier Erythrozytenkonzentraten pro 24 Stunden vor, so sollte innerhalb von 24 Stunden eine Kolektomie eingeleitet werden (32).

Zu den größten Risiken, die mit der Colitis ulcerosa-Erkrankung einhergehen, zählt die Entwicklung eines Kolorektalkarzinoms (2). Dabei gelten die Erkrankungsdauer und die Ausdehnung der Krankheit als die beiden wichtigsten Risikofaktoren; der Schweregrad der Entzündung und das gleichzeitige Vorhandensein einer PSC sind aber auch von Relevanz (2, 32, 40-43). Es wird vermutet, dass eine kontinuierliche Entzündung eine entscheidende Rolle bei der Karzinogenese spielt. Die ständige Proliferation beteiligter Zelltypen, um die Epithelbarriere zu reparieren, triggert die Entstehung von Dysplasien. Außerdem begünstigt der entzündungsbedingte oxidative Stress chromosomale und Mikrosatelliteninstabilität (40). Die S3-Leitlinie empfiehlt in patientenindividuellen Abständen Überwachungskoloskopien durchzuführen, um Karzinome in einem möglichst frühen Stadium zu detektieren (32).

Prognose des Krankheitsverlaufs

Als einer der bedeutendsten Prognosefaktoren für den Krankheitsverlauf der Colitis ulcerosa gilt das Alter bei Diagnosestellung (1). So konnte gezeigt werden, dass jüngere Patienten öfter einen Schub erleiden (30, 44). Außerdem weisen jüngere Patienten eine größere Ausdehnung der Colitis ulcerosa und höhere Schweregrade auf (45). Auch die Dauer der Erkrankung spielt eine Rolle für deren Befallsmuster: je länger die Erkrankung andauert, desto wahrscheinlicher ist eine proximale Ausdehnung der Colitis ulcerosa (1, 30, 31). Die Ausbreitung der Erkrankung im Krankheitsverlauf wiederum ist ein weiterer negativer prognostischer Faktor (46). Patienten, deren Colitis ulcerosa sich im Krankheitsverlauf ausgehend von einer Proktitis oder Rektosigmoiditis weiter nach proximal ausdehnte, litten u. a. signifikant häufiger an extraintestinalen Manifestationen und benötigten häufiger eine Kolektomie im Vergleich zu Patienten, deren Krankheit sich dauerhaft auf Rektum und Sigma beschränkte (45).

Dem Therapieziel der Mukosaheilung kommt in den letzten Jahren immer mehr Bedeutung zu, daher wird diese in der Regel in klinischen Studien erfasst. Der Begriff ist nicht einheitlich definiert, in den letzten Jahren zeigte sich jedoch eine Entwicklung von einer rein endoskopischen Beurteilung der Schleimhaut hin zur Einbeziehung der histologischen Beurteilung zur Erfassung der Mukosaheilung (32, 47-51). Es konnte gezeigt werden, dass Patienten, die eine Heilung der Mukosa erreichen, ein geringeres Risiko für Kolektomien aufweisen, unabhängig von den eingesetzten Medikamenten (47). Zudem ist sie assoziiert mit andauernder klinischer Remission und reduzierten Hospitalisierungsraten (47, 52). Wie oben beschrieben, besteht – vermutlich aufgrund der andauernden Entzündung – für Colitis ulcerosa-Patienten ein erhöhtes Risiko, ein Kolorektalkarzinom zu entwickeln. Es wird vermutet, dass mit der Auflösung der Entzündung und der daraus folgenden Heilung der Mukosa, das Neoplasie-Risiko abnimmt (42, 53). Patienten mit unauffälligem endoskopischem und histologischem Befund konnten ihr Risiko für das Auftreten eines Kolorektalkarzinoms auf das der Normalbevölkerung senken (51).

Diagnostik der Colitis ulcerosa

Generell beruht die Diagnose einer Colitis ulcerosa auf einer Kombination aus Anamnese, klinischen Untersuchungen und labordiagnostischen, endoskopischen, histologischen und sonografischen Befunden (32).

Anamnese

Im Rahmen der Diagnostik der Colitis ulcerosa sollte eine Anamnese erfolgen. Hierbei sollten die Art und der Beginn der Symptome, kürzlich erfolgte Reisen, Nahrungsmittelunverträglichkeiten, Kontakte mit infektiösen Durchfallerkrankungen, Impfstatus, Raucheranamnese, Familienanamnese und die Medikamentenanamnese abgefragt werden (32). Außerdem sollten EIM, perianale Abszesse, Fisteln und Analfissuren dokumentiert werden (32). Bei Erstdiagnose und wenn spezifische Symptome auftreten, soll zudem eine komplette körperliche Untersuchung inklusive einer oralen und perianalen Inspektion erfolgen (32).

Labordiagnostik

Zur Diagnosestellung sollten neben einem Blutbild inflammatorische Marker (C-reaktives Protein [CRP]), Parameter des Eisenhaushalts, Nierenretentionsparameter, Transaminasen und Cholestaseparameter erhoben werden, wobei diese Befunde besonders bei milden und moderaten Verlaufsformen unauffällig sein können (32). Calprotectin dient als aussagekräftiger fäkaler Entzündungsmarker und kann zur Früherkennung von Rezidiven herangezogen werden. Schon vor Auftreten klinischer Symptome können so endoskopische Rezidive mit hoher Sensitivität und Spezifität erkannt werden (32). CRP als Entzündungsmarker im Blut korreliert mit der Ausdehnung der Colitis ulcerosa und zeigt eine schwache Korrelation mit der klinischen Aktivität (32).

Endoskopie

Zur Diagnosestellung und um die Ausbreitung der Colitis ulcerosa zu ermitteln, sollte eine Ileokoloskopie mit Biopsien aus dem terminalen Ileum und allen Kolonsegmenten (inklusive Rektum) erfolgen (32). Danach kann eine Endoskopie im Rahmen der Beurteilung des Therapieansprechens erfolgen, da eine endoskopische Remission mit verbesserten Remissionsraten und einem geringeren Kolektomieisiko assoziiert ist (1, 32).

Histologie

Zur Diagnosestellung sollen folgende histopathologischen Kriterien untersucht werden:

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

Es können allerdings auch abweichende morphologische Befunde bei Colitis ulcerosa auftreten (32).

Sonografie

Im Rahmen der Diagnosestellung und zur Verlaufskontrolle sollte eine hochauflösende abdominelle Sonografie erfolgen, da hierbei mit hoher Sensitivität intestinale Entzündungen detektiert werden können (32). Erfahrenen Untersuchern gelingt es mit einer Sonografie sowohl Ausdehnung als auch Aktivität der Colitis ulcerosa zu analysieren (32). Bei schweren akuten Schüben dient sie außerdem zur Komplikationserfassung (32).

Differentialdiagnostik

Um bei Vorliegen diagnostischer Unklarheiten (z. B. eine Aussparung des Rektums oder ungewöhnliche Symptome) andere Erkrankungen, im Speziellen Morbus Crohn,

auszuschließen, sollte eine Ösophago-Gastro-Duodenoskopie und eine Magnetresonanztomografie (MRT) des mittleren Gastrointestinaltrakts und/oder eine abdominelle Sonografie durchgeführt werden (32). Auch Infektionen und das Reizdarmsyndrom können eine ähnliche Symptomatik aufweisen und sollten somit differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden. Zum Ausschluss eines Reizdarmsyndroms dienen fäkale Neutrophilenmarker wie Calprotectin (32).

Klassifikation der Colitis ulcerosa

Zur Diagnostik der Colitis ulcerosa soll gemäß der S3-Leitlinie auch eine Klassifikation hinsichtlich der Ausdehnung und der Krankheitsaktivität der Colitis ulcerosa erfolgen (32).

Die Klassifikation der Ausdehnung der Colitis ulcerosa ist zum einen sinnvoll, da diese für die Entscheidung zwischen einer topischen oder systemischen Therapie relevant ist. Zum anderen wird der Zeitpunkt der Vorsorgekoloskopien im Rahmen des Karzinomüberwachungsprogramms unter anderem entsprechend der Ausdehnung der Erkrankung bestimmt. Bevorzugt wird hierbei die Einteilung nach Montreal in Proktitis vs. Linksseitencolitis vs. ausgedehnte Colitis (siehe Tabelle 3-2) (32, 43, 54).

Tabelle 3-2: Klassifikation der Ausdehnung der Colitis ulcerosa

Einteilung	Ausdehnung	Beschreibung
E1	Proktitis	Limitiert auf das Rektum (distal des rektosigmoidalen Übergangs)
E2	Linksseitencolitis	Befall bis zur linken Flexur
E3	Ausgedehnte Colitis	Ausdehnung über die linke Flexur hinaus bis zur Pancolitis
Quelle: (54)		

Üblicherweise wird die Krankheitsaktivität in leichte, moderate oder schwere Colitis ulcerosa eingeteilt (29, 32). Es existieren verschiedenste Instrumente zur Beurteilung der Krankheitsaktivität. Die Klassifikation nach Truelove und Witts ist bis heute eine der meist verwendeten und wird vor allem zur Definition der schweren Colitis ulcerosa verwendet (24, 32, 43, 55). Patienten, die eine Hospitalisierung und eine intensive Therapie benötigen, können so identifiziert werden (32, 43, 55). Neben der Anzahl der blutigen Stühle pro Tag werden Entzündungsanzeichen wie Puls, Temperatur, CRP oder Anzeichen einer Anämie einbezogen (siehe Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Klassifikation der Krankheitsaktivität der Colitis ulcerosa

	Mild	Moderat	Schwer
Blutige Stühle/Tag	<4	4 oder mehr <i>falls</i>	≥6 <i>und</i> ^a
Puls	<90 Schläge/Minute	≤90 Schläge/Minute	>90 Schläge/Minute <i>oder</i>
Temperatur	<37,5 °C	≤37,8 °C	>37,8 °C <i>oder</i>
Hämoglobin	>11,5 g/dL	≥10,5 g/dL	<10,5 g/dL <i>oder</i>
ESR	<20 mm/Stunde	≤30 mm/Stunde	>30 mm/Stunde <i>oder</i>
CRP	normal	≤30 mg/L	>30 mg/L

a: Mindestens 6 blutige Stühle/Tag und eines der nachfolgend aufgeführten Kriterien
 CRP: C-reaktives Protein; dL: Deziliter; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; g: Gramm; L: Liter; mg: Milligramm;
 mm: Millimeter
 Quellen: (43, 55)

Bei klinischen Studien wird oftmals der Mayo-Score zur Bestimmung der Krankheitsaktivität eingesetzt (24, 32, 56, 57). Dieser wird nicht nur bei Diagnosestellung sondern auch zur Verlaufskontrolle herangezogen (24). Es wird neben klinischen Symptomen auch die endoskopische Aktivität der Colitis ulcerosa erfasst; insgesamt umfasst der Score die vier Subskalen Stuhlfrequenz, rektale Blutung, endoskopischer Befund und globale Beurteilung des Arztes, die jeweils Werte von 0 (normaler Befund) bis 3 annehmen können (siehe Tabelle 3-4) (57-59).

Tabelle 3-4: Mayo-Score zur Klassifikation der Krankheitsaktivität

Mayo-Score Subskala	Punkte	Beschreibung/Befund
Patientenberichtet		
Stuhlfrequenz	0	Normale Anzahl an Stuhlgängen pro Tag (patientenindividuell)
	1	1-2 Stuhlgänge mehr als normal pro Tag
	2	3-4 Stuhlgänge mehr als normal pro Tag
	3	≥5 Stuhlgänge mehr als normal pro Tag
Rektale Blutung	0	Kein Blut im Stuhl sichtbar
	1	Blutspuren in <50% der Stühle
	2	Deutliche Blutbeimengungen in >50% der Stühle
	3	Auftreten von Stühlen, die ausschließlich aus Blut bestehen
Ärztlich erfasst		
Endoskopischer Befund	0	Keine oder inaktive Erkrankung (normale Erscheinung der Mukosa)
	1	Leichte Erkrankung (erkennbare Rötung, leichte Kontaktvulnerabilität der Schleimhaut, verringertes Gefäßmuster)
	2	Mittelschwere Erkrankung (deutliche Rötung, fehlendes Gefäßmuster, Kontaktvulnerabilität der Schleimhaut, Erosionen)
	3	Schwere Erkrankung (spontane Blutungen, Ulzerationen)

Mayo-Score Subskala	Punkte	Beschreibung/Befund
Globale Beurteilung durch den Arzt	0	Normal
	1	Leichte Erkrankung
	2	Moderate Erkrankung
	3	Schwere Erkrankung
Quellen: (57-59)		

Während die Subskalen „Stuhlfrequenz“ und „Rektale Blutung“ die vom Patienten selbst berichtete Symptomatik erfassen, wird mit der Subskala „Endoskopischer Befund“ auch die endoskopische Aktivität berücksichtigt. Im Therapie- bzw. Erkrankungsverlauf kann somit auch das Abheilen der Darmmukosa beurteilt werden, welches mit einem günstigeren klinischen Ausgang assoziiert ist (32, 59). Die Subskala „Globale Beurteilung durch den Arzt“ liefert eine Beurteilung des behandelnden Arztes hinsichtlich des Gesamtzustands des Patienten. Dabei werden auch abdominelle Schmerzen, das allgemeine Wohlbefinden und der Performance-Status des Patienten miteinbezogen (60). Insgesamt können beim vollständigen Mayo-Score maximal 12 Punkte erreicht werden; ab 6 Punkten gilt die Colitis ulcerosa als mittelschwer bis schwer (58). Der Mayo-Score existiert auch in weiteren Varianten: dem modifizierten und dem partiellen Mayo-Score (61). Der modifizierte Mayo-Score klammert die Subskala „Globale Beurteilung des Arztes“ aus, während der partielle Mayo-Score auf die Subskala „Endoskopischer Befund“ verzichtet (61). Da in der klinischen Praxis nicht bei jeder Verlaufskontrolle eine endoskopische Untersuchung erfolgt, wird zur Verfolgung des Therapieverlaufs im klinischen Alltag oftmals der partielle Mayo-Score herangezogen, dessen Korrelation mit dem vollständigen Mayo-Score bereits gezeigt werden konnte (62). Von der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde (FDA) wird der modifizierte Mayo-Score zur Beurteilung der Krankheitsaktivität in klinischen Studien empfohlen, da er einen größeren Fokus auf die patientenberichtete Symptomatik richtet und durch den Verzicht auf die ärztliche Beurteilung Subjektivität reduziert (63). Angesichts der Erfassung klinischer und endoskopischer Parameter, die von Zulassungsbehörden und Leitlinien gefordert werden, hat sich der modifizierte Mayo-Score als etabliertes Standardinstrument in klinischen Studien durchgesetzt (24, 32, 58, 59, 64).

Charakterisierung der Zielpopulation

Mirikizumab ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen (65). Im Rahmen der Vergabe der ZVT wurden folgende zwei Teilpopulationen durch den G-BA festgelegt:

- A) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben

- B) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder dieses nicht vertragen haben.

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.

Belastung der Patienten durch Colitis ulcerosa & Therapieziele

Die betroffenen Patienten erfahren aufgrund der beschriebenen Symptome eine erhebliche Beeinträchtigung der Lebensqualität. Neben den körperlichen Beschwerden, die die Patienten erleiden, sind besonders auch die Einschränkungen des alltäglichen Lebens, die mit der Symptomatik der Colitis ulcerosa einhergehen, belastend für die Patienten. Da es sich, wie bereits in Abschnitt 3.2.1 beschrieben, um eine chronische Erkrankung handelt, und diese häufig in jungen Erwachsenenjahren diagnostiziert wird, müssen die Patienten jahrzehntelang mit der Erkrankung und den Beeinträchtigungen leben. Dies bedeutet für die Patienten neben der physischen auch eine psychische Belastung. In einer Meta-Analyse aus dem Jahr 2021 konnte gezeigt werden, dass ca. ein Viertel der Patienten Symptome einer Depression aufweisen und etwa 34% der Patienten unter Angstzuständen leiden (66).

Eine besondere psychische Belastung geht für die Patienten mit dem Symptom der Bowel Urgency einher, die bei über 80% der Patienten auftritt (67-70). Ursächlich für die Bowel Urgency bei Colitis ulcerosa ist die zugrunde liegende Entzündung der Darmschleimhaut bzw. deren unzureichende Heilung im Zuge einer Therapie (71). Der plötzliche Stuhldrang schränkt den Alltag und die Lebensqualität der Betroffenen erheblich ein (71, 72). So verzichten die Patienten auf körperliche Aktivität, erleiden erhebliche Einschränkungen auf dem Weg zur sowie in der Arbeit und sind häufig mit Gefühlen wie Panik, Verzweiflung und Verlegenheit konfrontiert (73-75). Erstaunlicherweise wurde die Verbesserung der Bowel Urgency für die bislang verfügbaren Therapieoptionen mehrheitlich nicht systematisch untersucht (76-84).

Mit zunehmender Dauer der Erkrankung nimmt das Risiko für Komplikationen wie EIM oder eine Ausdehnung der Erkrankung zu (1, 2, 34). Auch das Risiko, ein kolorektales Karzinom zu entwickeln, steigt mit andauernder Erkrankung an (32). Eine Remission der Colitis ulcerosa ist hingegen mit einer verbesserten Prognose assoziiert: Für Patienten mit einer kombinierten

klinischen² und endoskopischen Remission konnte gezeigt werden, dass sich diese länger in Remission befinden und Komplikationen wie Kolektomien oder Hospitalisierungen seltener auftreten (32, 85, 86). Als primäre Therapieziele werden demnach von der S3-Leitlinie das schnelle Erreichen einer klinischen Remission² sowie die Erhaltung einer langfristigen steroidfreien klinischen und endoskopischen Remission genannt (32).

Verfügbare therapeutische Optionen zur Behandlung der Colitis ulcerosa

Therapeutische Optionen zur Behandlung der Colitis ulcerosa werden in sogenannte konventionelle Therapien und neuere Therapien eingeteilt. Die Letztgenannten finden bei Patienten Anwendung, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben. In Deutschland zugelassene konventionelle Wirkstoffe sind 5-Aminosalicylate (5-ASA; Mesalazin, Sulfasalazin, Olsalazin), Glukokortikoide und Azathioprin (AZA) (87). Je nach Ausbreitung bzw. Lokalisation der Erkrankung kann die Gabe von 5-ASA und Glukokortikoiden topisch erfolgen (32). 5-ASA und AZA können sowohl zur Remissionsinduktion als auch zur Remissionserhaltung eingesetzt werden, während Glukokortikoide aufgrund der Nebenwirkungen nicht zur Langzeittherapie eingesetzt werden sollten (32).

Für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben, liegen verschiedene Wirkstoffe vor. Eine Zulassung in diesem Anwendungsgebiet haben die TNF- α -Antagonisten Adalimumab, Golimumab und Infliximab, die Januskinase (JAK)-Inhibitoren Filgotinib, Tofacitinib und Upadacitinib, der Integrin-Inhibitor Vedolizumab, der Sphingosin-1-Phosphat (S1P)-Rezeptormodulator Ozanimod sowie der Interleukin-Inhibitor Ustekinumab (76-78, 80, 82-84, 88, 89).

Als letztmögliche Option sollte laut S3-Leitlinie eine Proktokolektomie durchgeführt werden (32). Diese sollte allerdings nur in Erwägung gezogen werden, wenn bereits alle therapeutischen Optionen ausgeschöpft sind oder aufgrund der Schwere des Schubs oder einer schweren Komplikation eine Operation unausweichlich ist (2, 32).

Therapieempfehlungen gemäß S3-Leitlinie

Generell empfiehlt die S3-Leitlinie, dass die Patienten nach erfolgreicher Induktion einer Remission auch eine langfristige Therapie zur Erhaltung der Remission erhalten (32). Ursprünglich wurde bei der Behandlung der Colitis ulcerosa zwischen Medikamenten, die in der Induktionstherapie und solchen, die zur Erhaltungstherapie eingesetzt wurden, unterschieden. Neuere Wirkstoffe können allerdings sowohl zur Remissionsinduktion, als auch zur Erhaltung dieser angewendet werden (32). In klinischen Studien findet die Trennung in Induktions- und Erhaltungsphase dennoch weiterhin Anwendung.

Welche Wirkstoffe wie lange zur Induktion bzw. Erhaltung eingesetzt werden, hängt von der Ausbreitung der Colitis ulcerosa, dem Verlauf, dem Ansprechen und den Nebenwirkungen bei

² In der deutschen S3-Leitlinie wird klinische Remission als Remission klinischer Symptome definiert (32).

bisher eingesetzten Therapien, dem Schweregrad des vorangegangenen Schubes, der Wahl der Therapie zur Induktion bzw. der Notwendigkeit einer Karzinomprävention ab (32).

Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben (Teilpopulation A), sollten gemäß S3-Leitlinie generell mit TNF- α -Antagonisten (Adalimumab, Golimumab, Infliximab), JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib), Vedolizumab, Ozanimod oder Ustekinumab, behandelt werden (32). Bei Nicht-Ansprechen auf Aminosalicylate sowie bei einer steroid-abhängigen Colitis ulcerosa gehören auch Thiopurine zu den empfohlenen Optionen. Bei Vorliegen einer Steroid-Refraktärität hingegen die Calcineurininhibitoren Ciclosporin A oder Tacrolimus. Im Fall der steroid-abhängigen/refraktären Colitis ulcerosa sowie bei Thiopurin-Versagern, kann Infliximab mit einem Thiopurin kombiniert werden. Für Patienten mit fulminanter Krankheitsaktivität und Vorliegen von Steroid-Refraktärität empfiehlt die Leitlinie Infliximab (vorzugsweise als Kombinationstherapie mit einem Thiopurin) oder einen der oben genannten Calcineurininhibitoren (32). Eine generelle Priorisierung bezüglich des klinischen Einsatzes der einzelnen Wirkstoffe spricht die S3-Leitlinie aufgrund fehlender vergleichender Studien nicht aus, merkt jedoch an, dass ein Vorteil für Vedolizumab gegenüber Adalimumab in einer Head-to-Head-Studie gezeigt werden konnte (32, 90). Kriterien für die Therapiewahl können vielfältig sein und schließen u. a. die persönliche Erfahrung mit den zuvor genannten Substanzen, das Nebenwirkungspotenzial, Alter und Komorbiditäten des Patienten, die Erkrankungsaktivität, das Ansprechen auf Vortherapien, die mutmaßliche Geschwindigkeit des Wirkungseintritts sowie Zulassungsbeschränkungen ein (32).

Im Hinblick auf die Teilpopulation B (Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder dieses nicht vertragen haben), unterscheidet die S3-Leitlinie zwischen Optionen für primäres und sekundäres Versagen auf TNF- α -Antagonisten (32). Bei primärem Therapieversagen eines TNF- α -Antagonisten (Patienten, bei denen kein initiales Ansprechen erreicht werden konnte) werden Calcineurininhibitoren, JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib), Ozanimod, Ustekinumab oder Vedolizumab empfohlen, während bei sekundärem Therapieversagen (Wirkverlust während der Behandlung) zusätzlich alternative TNF- α -Antagonisten in Frage kommen (32). Auch hier spricht die S3-Leitlinie aufgrund fehlender vergleichender Evidenz keine generelle Priorisierung der verfügbaren therapeutischen Optionen aus (32). Im Rahmen des G-BA Beratungsgesprächs vom 12. Januar 2022 wurden sowohl primäre als auch sekundäre Therapieversager auf TNF- α -Antagonisten in die Teilpopulation B zusammengefasst (87).

Da die Calcineurininhibitoren Ciclosporin A und Tacrolimus in Deutschland nicht zur Behandlung der Colitis ulcerosa zugelassen sind, werden diese im vorliegenden Dossier nicht weiter berücksichtigt.

Aufgrund der teils niedrigen Ansprechraten besteht neben einem Wechsel hin zu einem anderen Arzneimittel entsprechend den Therapieempfehlungen gemäß S3-Leitlinie auch die

Möglichkeit für Erhöhungen der Dosierung oder Dosierungsfrequenz (Dosisescalation). Dosisescalationen sind nicht nur in den Fachinformationen beschrieben, sondern werden auch in der S3-Leitlinie ausdrücklich empfohlen (32).

Kontraindikationen & Nebenwirkungen

Durch bestimmte Kontraindikationen und durch die Nebenwirkungsprofile der bestehenden medikamentösen Optionen, wird deren Einsatz begrenzt. Als Kontraindikationen der TNF- α -Antagonisten werden Tuberkulose oder andere schwere Infektionen wie Sepsis, Abszesse und opportunistische Infektionen, sowie mäßiggradige oder schwere Herzinsuffizienz (New York Heart Association [NYHA]-Klasse III/IV) genannt (76, 78, 84). Als Nebenwirkungen traten unter den TNF- α -Antagonisten schwere Infektionen wie Tuberkulose und andere bakterielle Infektionen einschließlich Sepsis und Pneumonie, Pilzinfektionen, virale und andere opportunistische Infektionen auf. Zudem kam es zur Reaktivierung von Hepatitis-B-Infektionen. Auch Fälle von Leberversagen, die eine Lebertransplantation notwendig machten oder zum Tod führten, traten unter TNF- α -Antagonisten auf. Ebenso wurden neurologische Ereignisse, u. a. im Zusammenhang mit demyelinisierenden Erkrankungen, sowie (schwerwiegende) allergische Reaktionen beobachtet. Maligne und lymphoproliferative Erkrankungen, sowie hämatologische Reaktionen wie signifikante Zytopenien und systemische bzw. respiratorische Überempfindlichkeitsreaktionen traten ebenfalls unter Behandlung mit TNF- α -Antagonisten auf (76, 78, 84). Derzeit liegen vier Rote-Hand-Briefe für die Behandlung Erwachsener mit Adalimumab und Infliximab vor (91-94).

Ustekinumab ist kontraindiziert, wenn aktive Infektionen wie Tuberkulose vorliegen (88). Unter Behandlung mit Ustekinumab kann es wie bei den TNF- α -Antagonisten zur Reaktivierung von Infektionen kommen. Generell ist das Risiko für Infektionen erhöht; so wurden schwerwiegende bakterielle Infektionen, Pilz- und Virusinfektionen, sowie opportunistische Infektionen beobachtet (88). Auch das Risiko für die Entwicklung maligner Tumore ist unter Ustekinumab erhöht – Patienten entwickelten unter Ustekinumab kutane und nicht-kutane maligne Tumore. Ebenso berichteten Patienten von systemischen Überempfindlichkeitsreaktionen wie Anaphylaxie und Angioödemem sowie schwerwiegenden infusionsbedingten Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen auf die Infusion und respiratorischen Überempfindlichkeitsreaktionen wie allergische Alveolitis, eosinophile Pneumonie und nicht-infektiöse organisierende Pneumonie. Als häufigste Nebenwirkungen traten Nasopharyngitis und Kopfschmerzen auf (88).

Auch Vedolizumab ist kontraindiziert bei Vorliegen von schweren Infektionen wie Tuberkulose, Sepsis, Cytomegalievirus-Infektionen, Listeriose und opportunistischen Infektionen, wie z. B. progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie (PML) (83). Unter Behandlung mit Vedolizumab wurde von infusionsbedingten Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Auch wenn Vedolizumab selektiv im Gastrointestinaltrakt wirkt und somit keine systemische immunsuppressive Aktivität besitzt, sollte dennoch das möglicherweise erhöhte Risiko für opportunistische Infektionen überwacht werden. Unter Vedolizumab-Therapie besteht ein möglicherweise erhöhtes Malignitätsrisiko. Nebenwirkungen, die unter Vedolizumab häufig beobachtet wurden, sind Infektionen

(z. B. Nasopharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege, Bronchitis, Influenza und Sinusitis), Kopfschmerzen, Übelkeit, Fieber, Fatigue, Husten und Arthralgie (83).

Allgemein bestehen Sicherheitsbedenken bei JAK-Inhibitoren wie Tofacitinib, dem 2021 zugelassenen Filgotinib oder dem 2022 zugelassenen Upadacitinib. Von der Europäischen Kommission wurde demzufolge ein Pharmacovigilance Risk Assessment Committee-(PRAC-)Verfahren für JAK-Inhibitoren bei entzündlichen Erkrankungen eingeleitet (95). Die Überprüfung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) hat ergeben, dass JAK-Inhibitoren zur Behandlung chronisch-entzündlicher Erkrankungen (wie der Colitis ulcerosa) im Vergleich zu TNF- α -Antagonisten nachweislich mit einem höheren Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse, venöse Thromboembolien, bösartige Erkrankungen, schwere Infektionen und einer höheren Gesamtmortalität verbunden sind (95). Auch von der FDA wurde eine allgemeine Warnung für erhöhte Risiken für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse, Krebserkrankungen, Blutgerinnsel und Tod, bedingt durch JAK-Inhibitoren herausgegeben (96).

Bei Tofacitinib bestehen Kontraindikationen für Patienten mit Infektionen oder schweren Leberfunktionsstörungen (82). Zu den häufigsten Nebenwirkungen bei Colitis ulcerosa-Patienten zählen Kopfschmerzen, Nasopharyngitis, Übelkeit und Arthralgie, sowie Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Infektionen (82). Generell bedarf die Behandlung mit Tofacitinib einer sorgfältigen Risikoabwägung. So liegen derzeit fünf Rote-Hand-Briefe zu Tofacitinib vor (97-101). Es besteht das Risiko einer Lungenembolie unter zweimal täglicher Einnahme von 10 mg Tofacitinib. Diese Dosierung gilt folglich als kontraindiziert bei Patienten, die kombinierte hormonelle Kontrazeptiva einnehmen oder sich einer Hormonersatztherapie unterziehen, Patienten mit Herzinsuffizienz, Patienten mit früherem Auftreten von thromboembolischen Ereignissen, Patienten bei denen eine erbliche Gerinnungsstörung vorliegt und Patienten mit Krebserkrankung sowie bei Patienten, die sich einem größeren chirurgischen Eingriff unterziehen (98, 99). Die FDA hat die Zulassung auf Patienten beschränkt, die eine Intoleranz gegenüber TNF- α -Antagonisten haben oder bereits unter dieser Therapie einen Wirkverlust erlitten (102). Bei Patienten über 65 Jahre besteht unter Tofacitinib-Behandlung ein erhöhtes Risiko für schwere Infektionen, Myokardinfarkt und Malignome, weswegen Tofacitinib bei diesen Patienten nur in Ausnahmefällen, wenn keine geeigneten Alternativen zur Verfügung stehen, angewendet werden soll (82).

Wie Tofacitinib darf auch der JAK-Inhibitor Filgotinib bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren (wie z. B. Hypertonie) nur mit Vorsicht angewendet werden. Bei einer Therapie mit Filgotinib wurden außerdem Fälle von tiefer Venenthrombose und Lungenembolien berichtet (80). Auch unter Filgotinib-Therapie besteht ein möglicherweise erhöhtes Malignitätsrisiko; in klinischen Studien mit Filgotinib wurden maligne Erkrankungen beobachtet (80). Filgotinib ist zudem kontraindiziert bei aktiven Infektionen wie Tuberkulose und erhöht das Risiko für schwere Infektionen (wie z. B. Pneumonie), ösophageale Candidiasis und Kryptokokkose. Auch Virusreaktivierungen (z. B. Herpes zoster) können vermehrt auftreten. Da das Risiko für schwere Infektionen bei Patienten ab 75 Jahren erhöht ist, ist bei diesen Patienten hinsichtlich einer Therapie mit Filgotinib Vorsicht geboten.

Der JAK-Inhibitor Upadacitinib ist kontraindiziert, wenn aktive schwerwiegende Infektionen oder eine Leberinsuffizienz vorliegen (89). Unter Behandlung mit Upadacitinib traten schwere und teilweise tödliche Infektionen auf. Die unter Upadacitinib am häufigsten beobachteten schwerwiegenden Infektionen umfassten Pneumonie und Cellulitis. Auch Fälle von bakterieller Meningitis wurden berichtet (89). In klinischen Studien wurde auch unter Upadacitinib ein erhöhtes Risiko für maligne Erkrankungen, einschließlich Lymphomen berichtet. Bei Patienten über 65 Jahren ist aufgrund eines erhöhten Risikos für Nebenwirkungen eine Dosisreduktion angezeigt (89).

Zu den häufigsten Nebenwirkungen einer Ozanimod-Therapie bei Colitis ulcerosa-Patienten zählen Infektionen (z. B. Nasopharyngitis, Pharyngitis, Virusinfektion der Atemwege, Harnwegsinfektion, Herpes zoster, Herpes simplex). Auch wurden Lymphopenien oder eine PML beobachtet (77). Da die Therapie mit Ozanimod eine transiente Abnahme der Herzfrequenz und eine Verlangsamung der atrioventrikulären Reizweiterleitung auslösen kann, ist auch bei Ozanimod das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse erhöht. Als häufige Nebenwirkungen werden in diesem Kontext Bradykardie, Hypertonie und Orthostasesyndrom genannt. Vorsicht ist besonders auch bei bereits bestehenden Herzerkrankungen geboten. Als Kontraindikationen gelten hier das Auftreten von Myokardinfarkt, instabiler Angina, Schlaganfall, transientser ischämischer Attacke sowie entweder eine dekompensierte Herzinsuffizienz, die eine Hospitalisierung erfordert oder eine Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III oder IV in den sechs Monaten vor Therapiebeginn. Als weitere kardiovaskuläre Kontraindikationen sind atrioventrikulärer Block zweiten Grades Typ Mobitz II oder dritten Grades, Sick-Sinus-Syndrom oder sinoatrialer Block bei Patienten ohne funktionierenden Herzschrittmacher zu nennen. Die Einleitung einer Ozanimod-Therapie bei Patienten, die Betablocker oder Calciumkanalblocker erhalten, hat mit Vorsicht zu erfolgen (77). Häufig kann es unter einer Ozanimod-Therapie zu auffälligen Lungenfunktionstests kommen, weshalb die Substanz bei Patienten mit vorbestehenden Lungenerkrankungen nur mit Vorsicht angewendet werden sollte. Die Entstehung von peripheren Ödemen oder Makulaödemen wurde ebenfalls berichtet. Zudem kann es durch Ozanimod zu einer Erhöhung von Leberenzymen (Transaminasen) kommen.

Therapieversagen

Neben den Einschränkungen, die hinsichtlich des Einsatzes der Medikamente durch Kontraindikationen und die Nebenwirkungsprofile vorliegen, besteht durch primäres und sekundäres Therapieversagen weiterhin ein erhöhter therapeutischer Bedarf an neuen Therapieoptionen. Wie bereits erläutert, versteht man unter primärem Therapieversagen, dass Patienten initial kein Ansprechen erreichen konnten; bei sekundärem Therapieversagen kommt es nach einem initialen Ansprechen im Laufe der Zeit zu einem Wirkverlust (103).

Bis zu 45% der Patienten unter Tofacitinib-Behandlung zeigten kein Therapieansprechen, unter Vedolizumab waren es 53% der Patienten, unter Ustekinumab 38% und unter TNF- α -Antagonisten-Behandlung wiesen bis zu 70% der Patienten kein initiales Therapieansprechen auf (76, 78, 82-84, 88).

Aufgrund der teils niedrigen Ansprechraten besteht neben einem Wechsel hin zu einem anderen Arzneimittel entsprechend den Therapieempfehlungen gemäß S3-Leitlinie auch die Möglichkeit für Änderungen der Dosierung oder Dosierungsfrequenz (Dosiseskalation). Eine solche Dosiseskalation ist bei den aktuell zugelassenen und verfügbaren Therapieoptionen für eine signifikante Anzahl an Patienten nötig, damit diese gut eingestellt sind. Dies verursacht höhere Kosten zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Für Patienten, deren Erkrankung unzureichend kontrolliert ist, entstehen dabei neben den Arzneimittelkosten zudem hohe Kosten durch Arztbesuche, vermehrte intravenöse (i.v.) Gaben und weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (siehe Abschnitt 3.3.4). Eine Dosiseskalation erfolgt oft frühzeitig und betrifft in den ersten beiden Behandlungsjahren bereits rund 19-40% der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (104, 105). Vergleichbare Daten liefert eine aktuelle Kassendatenanalyse des Wissenschaftlichen Instituts für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung (WIG2 GmbH). Demnach waren ca. 20%-39% der Patienten von einer Dosiseskalation von $\geq 30\%$ betroffen. Diese war im Schnitt bereits nach 31 Tagen der Erhaltungsphase notwendig und hielt durchschnittlich 196 Tage an (106).

Szenarien und Gegebenheiten, unter denen die Therapie mit dem jeweiligen Wirkstoff angepasst oder unter- bzw. abgebrochen werden sollte, sind den jeweiligen Fachinformationen zu entnehmen. Beispielsweise konnten mit Adalimumab behandelte Patienten mit Wirkverlust von einem Eskalieren der zweiwöchentlich zu gebenden Dosis auf eine wöchentliche Gabe profitieren, was möglicherweise auch bei initial nicht auf die Behandlung ansprechenden Patienten einen positiven Effekt bewirken kann (107). Patienten, bei denen während der Behandlung mit Ustekinumab in der Erhaltungsphase (Verabreichung jede 12. Woche) ein Wirkverlust auftritt, können durch eine Erhöhung der Dosisfrequenz auf jede 8. Woche profitieren (81). Für diese Patienten kommt es zu 7 Behandlungen anstatt 5 Behandlungen pro Jahr im 12-wöchigen Standardintervall. Auch Patienten, bei denen in der i.v.-Erhaltungsphase mit Vedolizumab (Verabreichung jede 8. Woche) ein Wirkverlust auftritt, können durch eine Erhöhung der Dosisfrequenz auf jede vierte Woche profitieren (108). In diesem Fall resultieren insgesamt 13 statt der standardgemäß vorgesehenen 7 i.v.-Behandlungen pro Jahr. Im Fall von Patienten mit einem Gewicht < 80 kg, die auf die ersten beiden Gaben Golimumab unzureichend angesprochen haben, kann eine Verdoppelung der Dosis auf 100 mg anstelle von 50 mg (nach 6 Wochen sowie als anschließende Erhaltungsdosis alle 4 Wochen) einen positiven Effekt haben (84). Eine retrospektive Kohortenstudie zu Infliximab, in der bei 38% der Patienten durch Dosiserhöhung auf 10 mg/kg alle 8 Wochen eskaliert wurde, sowie bei 62% der Patienten das Dosisintervall verkürzt wurde (35%: 5 mg/kg alle 6 Wochen, 27%: 5 mg/kg alle 4 Wochen), zeigte, dass Patienten auch unter Infliximab-Therapie von einer Eskalation profitieren können. Von den Patienten, die in kürzeren Abständen mit gleichbleibender Wirkstoffmenge (5 mg/kg alle 6 Wochen) therapiert wurden, brauchten 64% innerhalb von 5 Monaten eine zweite Dosiseskalation (v. a. auf 5 mg/kg alle 4 Wochen bzw. auf 10 mg/kg alle 8 Wochen) (109). Auch für Tofacitinib besteht gemäß Fachinformation die Möglichkeit für patientenindividuelle Dosierungsanpassungen, insbesondere für eine Beibehaltung der Induktionsdosis in der Erhaltungsphase (82).

Aber auch bei Patienten, die zwar initial oder nach Dosisescalation(en) auf die Therapie ansprechen, kommt es häufig im Laufe der Behandlung zu einem Wirkverlust (sekundäres Therapieversagen). Oftmals ist dies auf die Bildung neutralisierender Anti-Drug-Antikörper (ADA) zurückzuführen. Dieses Problem tritt vor allem im Falle der TNF- α -Antagonisten, insbesondere bei Infliximab, auf (110, 111). Zudem sind die Raten für primäres Ansprechen und Remission unter Zweit- und Drittlinien-Therapie mit TNF- α -Antagonisten sehr gering (32). Neuere Daten konnten dementsprechend zeigen, dass ein Wechsel von TNF- α -Antagonisten in eine andere Therapiekategorie effektiver ist, als innerhalb der TNF- α -Antagonisten ein weiteres Arzneimittel zu wählen (59, 112, 113). Auch unter Vedolizumab und Ustekinumab kommt es zu einem Wirkverlust im Laufe der Behandlung, obwohl sie seltener von der Bildung von ADA betroffen sind (110, 111).

Primäres sowie sekundäres Therapieversagen mit und ohne zuvor erfolgte Dosisescalation(en) stellen bislang ein generelles Problem für Colitis ulcerosa-Patienten dar und führen dazu, dass bis zum Ende des zweiten Behandlungsjahres bis zu 90% der Patienten die Therapie abbrechen (104). Da die Patienten oftmals in jungen Jahren diagnostiziert werden und es sich bei der Colitis ulcerosa um eine chronische Erkrankung handelt, die grundsätzlich lebenslang besteht, ist die Auswahl verfügbarer therapeutischer Optionen im Laufe der Erkrankung zunehmend limitiert. Als letzte Option für einen relevanten Teil der Patienten bleibt somit nur noch eine Kolektomie (1, 2, 32).

Kolektomie

Etwa 20-30% der Colitis ulcerosa-Patienten benötigen im Laufe ihres Leben eine Kolektomie (2, 114). Aufgrund der Folgeprobleme und der Risiken sowie der psychischen Belastung, die mit der Operation einhergehen, ist eine Kolektomie die letztmögliche therapeutische Option. Sie kommt nur zum Einsatz, wenn die Patienten alle medikamentösen Optionen ausgeschöpft haben oder wenn ein medizinischer Notfall wie ein toxisches Megakolon oder eine Perforation des Darms vorliegt (2, 32, 115). Als Risikofaktoren für eine Kolektomie gelten u. a. ein junges Alter bei Diagnosestellung (<40 Jahre), ausgedehnter Befall und erhöhte Entzündungsmarker (1). Zu den langfristigen Komplikationen, die nach einer Kolektomie auftreten können, zählen z. B. ein Darmverschluss, Anastomosenstrikturen, sexuelle Dysfunktion und Unfruchtbarkeit bei betroffenen Frauen (2, 116). Eine Pouchitis zählt zu den häufigsten Komplikationen und tritt geschätzt bei etwa 50% der Patienten auf; bei 5% der Patienten wird die Pouchitis chronisch (32, 116, 117). Dabei handelt es sich um eine unspezifische Entzündung im operativ angelegten ileoanalen Pouchreservoir, einer aus Dünndarmschlingen geformten Verbindung zwischen Dünndarm und Anus nach Entfernung des Dickdarms und Rektums (118). Symptome einer Pouchitis sind sehr variabel und umfassen u. a. erhöhte Stuhlfrequenz und -flüssigkeit, rektale Blutungen, Schmerzen, Stuhldrang, Tenesmen und Inkontinenz (116, 117). Obwohl es sich bei einer Kolektomie prinzipiell um eine kurative Therapie handelt, sollte diese aufgrund der Tatsache, dass es sich um einen schweren Eingriff handelt und die erläuterten Risiken für Folgekomplikationen bestehen, als letztmögliche Behandlungsoption angesehen werden.

Zusammenfassend besteht also weiterhin ein hoher therapeutischer Bedarf an wirksamen medikamentösen Behandlungsoptionen für Colitis ulcerosa-Patienten. Aufgrund von primärem

oder sekundärem Therapieversagen und der chronischen und lebenslang bestehenden Erkrankung werden die verbleibenden Behandlungsmöglichkeiten immer weiter eingeschränkt. Zudem bestehen diverse Kontraindikationen und Nebenwirkungen für die unterschiedlichen Arzneimittel, sodass bei einem relevanten Anteil der Patienten als letzte Option nur eine Kolektomie als chirurgische Intervention bleibt. Eine Erweiterung des Repertoires medikamentöser Therapien ist somit essenziell, um den Patienten weitere Therapiealternativen bieten zu können und einen operativen Eingriff weiter hinauszögern oder verhindern zu können.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Mirikizumab

Eine solche, vielversprechende neue Therapieoption mit neuartigem Wirkmechanismus in der Colitis ulcerosa stellt der spezifische IL-23-Inhibitor Mirikizumab dar. Durch die gezielte Inhibierung des IL-23-Signalwegs wird die Expression proinflammatorischer Zytokine herunterreguliert und so gezielt die der Colitis ulcerosa zugrunde liegende Entzündung der Darmmukosa unterdrückt (siehe hierzu Modul 2). Sowohl erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben (Teilpopulation A), als auch solche, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder dieses nicht vertragen haben (Teilpopulation B), profitieren von der Therapie mit Mirikizumab. Die Phase III-Studien LUCENT 1 (Induktionsphase) und LUCENT 2 (Erhaltungsphase) konnten zeigen, dass bei einem erheblichen Anteil der Patienten unter Mirikizumab-Behandlung sowohl eine klinische Remission als auch deren Erhaltung erreicht werden konnte. Dabei war das Sicherheitsprofil unter Mirikizumab-Behandlung vergleichbar mit den unter Placebo beobachteten unerwünschten Ereignissen. Die Fachinformation nennt neben Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff lediglich klinisch bedeutsame aktive Infektionen als Gegenanzeigen (65). Darüber hinaus konnte eine signifikante Verbesserung in patientenrelevanten Endpunkten, wie abdominelle Schmerzen und Fatigue erzielt werden. Auch die für die Patienten außerordentlich belastende Bowel Urgency konnte unter Mirikizumab deutlich reduziert werden (siehe hierzu Modul 4A). Mirikizumab stellt also eine sichere, wirksame und langanhaltende Therapieoption für vortherapierte Patienten dar. Besonders hervorzuheben ist, dass bei Mirikizumab, im Vergleich zu bestehenden Therapieoptionen, nur wenige Patienten das Ansprechen in der Erhaltungsphase verlieren und dadurch bedingt eine Dosisescalation benötigen (119). In den seltenen Fällen, in denen ein Verlust des Ansprechens auftritt, besteht für die Patienten die Möglichkeit einer intravenösen Reinduktion. Für Patienten, die initial nach 12 Wochen Induktionstherapie kein adäquates Ansprechen erreichen, kann zudem die intravenöse Induktionsphase um drei weitere Infusionen verlängert werden (65).

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.

Inzidenz und Prävalenz in Industrieländern

Die Prävalenz chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen wie Colitis ulcerosa verzeichnet einen weltweiten Anstieg (120). Industrialisierte Länder sind dabei generell von einer steigenden hohen Prävalenz aber stagnierenden Inzidenz geprägt. Die Inzidenz in jüngeren Industrie- sowie Entwicklungsländern nimmt stark zu, wobei diese jedoch weder Inzidenz- noch Prävalenzniveaus älterer Industrieländer erreicht haben (120-122). Gründe für den Trend steigender Inzidenz und Prävalenz mit zunehmender Industrialisierung liegen wahrscheinlich in den damit verbundenen Anpassungen des Lebensstils, aber auch in der verbesserten Diagnostik, die eine frühere und differenziertere Diagnose ermöglicht (120, 121). Trotz diagnostischer Fortschritte chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen existieren auch in Europa große regionale Unterschiede zwischen einzelnen Studien bezüglich vorherrschender Inzidenz und Prävalenz (122). Diese Heterogenität könnte durch generelle Unterschiede im Studiendesign, regionalen Besonderheiten sowie einer immer noch schwierigen Diagnosestellung aufgrund komplexer, oft mehrdeutiger Symptomatik begründet sein (122, 123). Um der Unschärfe der literaturberichteten Fallzahlen Rechnung zu tragen, werden in den folgenden Abschnitten jeweils Spannen der Inzidenz und Prävalenz dargestellt.

Die höchste altersspezifische Inzidenz besteht bei Menschen im Alter zwischen 15-35 Jahren (2, 6, 24), wobei ein zweiter Altersgipfel zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr berichtet wurde (2, 6). Trotz leichter geschlechterspezifischer Unterschiede in Abhängigkeit des Alters der Patienten (siehe Abschnitt 3.2.1), sind Frauen und Männer größtenteils gleichermaßen von Colitis ulcerosa betroffen (25). Durch das Auftreten der Colitis ulcerosa in jungen Lebensjahren und dem meist lebenslangen Bestehen aufgrund der bisher limitierten verfügbaren Behandlungsoptionen, besteht ein erheblicher Leidensdruck für die Patienten. Wie in anderen etablierten industriellen Regionen kann in Westeuropa eine seit ca. 20 Jahren anhaltende Stagnation der Inzidenz beobachtet werden (120-122). In einem umfangreichen Übersichtsartikel konnten für Europa seit 1990 Werte von 0,97 (Rumänien) bis 57,90 (Färöer) pro 100.000 Personen ermittelt werden (siehe Tabelle 3-5) (122).

Tabelle 3-5: Inzidenz der Colitis ulcerosa in Europa

Inzidenz	Länder/Region
Minimum (0,97) ^a	Rumänien
1,86-3,09 ^b	Rumänien, Türkei
3,10-4,97 ^b	Belgien, Bosnien-Herzegowina, Deutschland , Frankreich, Irland, Kroatien, Moldawien, Tschechien
4,98-7,71 ^b	Estland, Griechenland, Italien, Österreich, Portugal, Spanien
>7,71 ^b	Dänemark, Finnland, Litauen, Niederlande, Norwegen, Schweden, Ungarn, Vereinigtes Königreich
Maximum (57,90) ^a	Färöer
a: Lokal erhobene Werte	
b: Globale Inzidenz-Quintile	
Quelle: (122)	

Inzidenz in Deutschland

Eine verlässliche Ableitung der Inzidenz in Deutschland aus Kassendatenanalysen ist aufgrund fehlender neuerkrankungsspezifischer ICD-Kodierung kaum durchführbar (124). In Ng et al. wird Deutschland im europäischen Vergleich im mittleren Inzidenz-Quintil zwischen 3,10 und 4,97 pro 100.000 Personen angesiedelt (siehe Tabelle 3-5) (122). Weitere Daten zur Inzidenz in Deutschland sind in Tabelle 3-6 aufgeführt, werden aber aufgrund veralteter Datensätze oder unsicherer Datenlage nicht für die Berechnung der Inzidenz herangezogen. Neuere Daten der Inzidenz in Deutschland liegen durch eine retrospektive Analyse von 2021 vor, in der Leistungsdaten der regionalen Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) PLUS im Zeitraum von 2015-2019 untersucht wurden. Die Analyse ergab eine standardisierte Inzidenz für das Jahr 2019 von 3,60 pro 100.000 Personen (125). Da Müller et al. laut der Einschätzung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) aufgrund von fehlenden Angaben zu Größe und Altersstruktur der Grundgesamtheit der Studienpopulation als unsicher eingestuft wurde, wird die Studie im Weiteren jedoch nicht berücksichtigt (126). Eine prospektive populationsbasierte Studie, in der alle in dem Zeitraum von 2004-2006 in der Region Oberpfalz diagnostizierten Patienten erfasst wurden, ermittelte eine durchschnittliche Inzidenzrate von 3,90 pro 100.000 Personen (95%-Konfidenzintervall [KI]: 3,20-4,70 pro 100.000) mit einem Inzidenzhoch von 16-24 Jahren (127, 128). Die Inzidenzrate von 3,90/100.000 wurde von einer früheren Version der deutschen S3-Leitlinie für Colitis ulcerosa von 2011 übernommen (129). In der aktuellen Version der S3-Leitlinie wird auf die Inzidenz nicht eingegangen (32). In einem aktuellen Übersichtsartikel des deutschen Ärzteblattes wird ebenfalls von einer Inzidenz von ca. 4 pro 100.000 ausgegangen (6). Da auch für Deutschland eine stabile Inzidenzrate anzunehmen ist, wird im vorliegenden Dossier die konstante jährliche Inzidenz von 3,90 pro 100.000 Personen aus Ott et al. übernommen (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Inzidenz der Colitis ulcerosa in Deutschland

Zeitraum der Datenerhebung	Anzahl der Patienten in der Studie	Inzidenzrate der Colitis ulcerosa (pro 100.000 Personen)	Inzidenz der Colitis ulcerosa (%)	Referenz
1980-1984	1.600.000	2,90 ^a	0,003	(130)
2004-2006	1.089.000	3,90 (3,20-4,70)^b	0,004	(127)
2015-2019	Nicht berichtet	3,60 ^c	0,004	(125)
a: Zahlen aufgrund veralteter Daten nicht zur Ermittlung der Inzidenzspanne herangezogen				
b: 95%-Konfidenzintervall der Studie				
c: Zahl aufgrund fehlender Angaben zur beobachteten Studienpopulation nicht berücksichtigt				

Prävalenz in Deutschland

Trotz der jahrzehntelang stagnierenden Inzidenz wird für die Prävalenz von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen wie Colitis ulcerosa weiterhin ein Anstieg in Europa beobachtet (120-122). Auch in Deutschland stieg die Prävalenz in den letzten Jahren an (131). Gründe dafür sind wahrscheinlich der chronische, per se unheilbare Charakter der Erkrankung in Kombination mit dem Inzidenzhoch bei relativ jungen Patienten (15.-35. Lebensjahr) sowie die steigende Lebenserwartung in westlichen Industrieländern (2, 6, 24). Wie bereits erwähnt, existieren große regionale Unterschiede in den für Europa berichteten Prävalenzen. In Ng et al. reichen diese von 2,42 (Rumänien) bis 505 (Norwegen) pro 100.000 Personen, wobei die am höchsten berichtete Prävalenz für Deutschland mit 412 pro 100.000 Personen (Hessen) angegeben wird (122). Laut Schätzung der EMA beträgt die Prävalenz in Europa zwischen 70 und 500 pro 100.000 Personen (24).

In Deutschland liegt die Prävalenz laut publizierten Krankenkassendaten ab dem Jahr 2001 zwischen 304 und 529 pro 100.000 Personen (siehe Tabelle 3-7 und Tabelle 3-8). Hierbei ist jedoch darauf hinzuweisen, dass die referenzierten Kassendaten lediglich die „administrative Prävalenz“ abbilden (kassenärztliche Abrechnungen), die von der tatsächlichen Prävalenz aus methodischen Gründen unter Umständen abweichen kann, beispielsweise da der Beobachtungszeitraum kürzer sein kann als die Zeitspanne zwischen zwei Krankheitsschüben (124). Dennoch wurden für weitere Berechnungen ausschließlich Krankenkassendatenanalysen herangezogen, da diese aufgrund ihrer Aktualität und hohen überregionalen Stichprobenzahlen gegenüber den älteren und regionalen populationsbasierten Studien eine bessere epidemiologische Erfassung ermöglichen. Besonders hervorzuheben ist hierbei der Versorgungsatlas-Bericht des Zentralinstituts für kassenärztliche Versorgung in Deutschland (ZI) von 2021, dessen Daten aufgrund der Größe der betrachteten Population (GKV-Gesamtpopulation) als sehr aussagekräftig erachtet werden können (131). Der Bericht umfasst bundesweite Arzneiverordnungsdaten und vertragsärztliche Abrechnungsdaten im Zeitraum von 2012-2018. Hiernach wurde für das Berichtsjahr 2018 eine Diagnoseprävalenz der Colitis ulcerosa von 372 pro 100.000 Personen festgestellt (131).

Darüber hinaus wurde eine zusätzliche Auswertung von aktuellen Kassendaten durch die WIG2 GmbH veranlasst, um die Prävalenz in der Zielpopulation des vorliegenden Dossiers

möglichst genau und aktuell abbilden zu können (132). Die WIG2-Datenbank umfasst ca. 4,5 Mio. gesetzlich versicherte Patienten in Deutschland, deren Alters-, Geschlechts- und Morbiditätszusammensetzung der deutschen Gesamtbevölkerung entspricht. Der Analysezeitraum betrifft die Jahre 2016-2020 (inklusive 3-Jahres Baseline 2013-2020). In der Analyse wurden Patienten erfasst mit mindestens zwei sekundären (stationär oder ambulant) Colitis ulcerosa (ICD-10-Code K51) Diagnosen in zwei verschiedenen Quartalen eines Kalenderjahres, oder einer stationären Hauptdiagnose. Die über die Kassendatenanalyse ermittelte durchschnittliche Prävalenz beträgt ca. 303 (Min 288; Max 317) pro 100.000 Versicherten und liegt damit eher im unteren Bereich der Spanne publizierter Daten (304-529 pro 100.000).

Die verfügbaren Daten zur Periodenprävalenz sind nachfolgend in Tabelle 3-7 und Tabelle 3-8 aufgeführt. Auf Grundlage ihrer Aktualität und Größe der analysierten Population wurden für die Berechnung der Prävalenz die Daten der Barmer Gmünder Ersatzkasse (GEK) (133), des Versorgungsatlas-Berichts des ZI (131), der Kassendatenanalyse des Nutzenbewertungsverfahrens von Tofacitinib (134) sowie der durch die Lilly Deutschland GmbH in Auftrag gegebenen Kassendatenanalyse (132) herangezogen. Hieraus errechnet sich ein Prävalenzwert von durchschnittlich ca. 345 Colitis ulcerosa-Patienten pro 100.000 Versicherten (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Relevante Periodenprävalenzraten der Colitis ulcerosa in Deutschland

Zeitraum der Erhebung	Art der Erhebung	Größe der betrachteten Population	Perioden-Prävalenz der Colitis ulcerosa pro 100.000 Personen (Angabe in %)	Referenz
2015	Versicherte der Barmer GEK im Jahr 2015	9.046.259	360 ^a (0,36%)	(133)
2011-2016	Versichertendaten (Versicherte in einer von ca. 70 kleineren und mittelgroßen Krankenkassen)	Ca. 6.700.000	346 (0,35%)	(134)
2012-2018	Versichertendaten aller GKV-Versicherten 2012-2018	72.318.540 (Gesamtzahl GKV-Versicherter im Jahr 2018)	372 (0,37%)	(131)
2016-2020	Versichertendaten der WIG2-Datenbank	Ca. 4.500.000	303 (288-317) (0,29-0,32%)	(132)
Mittelwert (Min/Max)			345 (288/372)^b	
<p>a: Errechnet aus der berichteten prozentualen Prävalenz</p> <p>b: Die hier dargestellten Werte werden zur Herleitung der Patientenzahlen in Abschnitt 3.2.4 verwendet.</p> <p>GEK: Gmünder Ersatzkasse; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; WIG2: Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung</p>				

Weitere verfügbare Daten sind nachfolgend in Tabelle 3-8 aufgeführt. Diese wurden jedoch aufgrund von veralteten Datensätzen oder unvollständiger Angaben der untersuchten Studienpopulation nicht zur Berechnung der Prävalenz herangezogen.

Tabelle 3-8: Weitere Perioden-Prävalenzraten der Colitis ulcerosa in Deutschland

Zeitraum der Erhebung	Art der Erhebung	Größe der betrachteten Population	Perioden-Prävalenz der Colitis ulcerosa pro 100.000 Personen (Angabe in %)	Referenz
1980-1984	Populationsbasierte Studie, Essen/Duisburg/Oberhausen/Mülheim	Ca. 1.600.000	27 (0,03%)	(130)
2008	Ambulante Versichertendaten der Barmer GEK	Nicht berichtet	304 ^a (0,30%)	(124)
2001-2010	Versicherte der AOK Hessen	311.001 (2001) - 265.102 (2010) (Zufalls-Stichprobe)	412 (0,41%)	(135)
2010	Ambulante Versichertendaten der Barmer GEK	Nicht berichtet	327 ^a (0,33%)	(124)
2011	Vollerhebung der Datenbestände der AOK Hessen	1.147.284	348 (0,35%)	(136)
2015–2019	Versichertendaten AOK-PLUS	Nicht berichtet	529 (0,53%)	(125)

a: Alters- und geschlechtsstandardisiert auf die GKV-Population des Jahres 2009
AOK: Allgemeine Ortskrankenkasse; GEK: Gmünder Ersatzkasse

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

Entwicklung der Inzidenz

Wie oben erläutert stagniert die Inzidenz chronischer-entzündlicher Darmerkrankungen in westlichen Ländern wie Deutschland seit den 1990er-Jahren (120-122). In Kaplan und Windsor (2021) wird darüber hinaus über eine mögliche Verringerung der Inzidenz in den kommenden Jahren spekuliert. Grundlage dafür könnte die zunehmende Vergreisung westlicher Gesellschaften in Kombination mit dem Inzidenzhoch chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen in der jüngeren Bevölkerung sein (121). Da keine weiteren prospektiven Daten zur Inzidenz in industrialisierten Ländern vorliegen, wird daher konservativ von einer weiteren Stagnation auf dem für Deutschland ermittelten Wert von 3,90 pro 100.000 Personen in Ott et al. (127) ausgegangen (Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Prognose für die Entwicklung der Inzidenz der Colitis ulcerosa

Jahr	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Inzidenzrate (Neuerkrankungen pro 100.000 Personen)	3,90	3,90	3,90	3,90	3,90	3,90
Prognose auf Basis konstanter Inzidenzrate gemäß (127)						

Entwicklung der Prävalenz

Anders als die stagnierende Inzidenz wird in der Literatur von einer weiterhin ansteigenden Prävalenz chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen in westlichen Industrieländern ausgegangen (120-122). Da chronisch-entzündliche Darmerkrankungen aufgrund unklarer Ätiologie bisher nicht heilbar sind, könnte dies in einem Ungleichgewicht zwischen hoher Inzidenz und der für Colitis ulcerosa-Patienten nicht signifikant höheren Mortalität begründet sein (121, 128). Andererseits prognostiziert ein aktueller Übersichtsartikel ein Abflachen der jährlichen Prävalenzsteigerung, da der Demografiewandel hin zu einer älteren Bevölkerung einen abmildernden Effekt auf die Inzidenz haben könnte und somit langfristig zu einem Gleichgewicht zwischen Inzidenz und Mortalität führt (121). Zur Entwicklung der Prävalenz in Deutschland existieren jedoch keine konkreten Prognosen, daher wird im Zuge der Nutzenbewertung eine prospektive Schätzung anhand von Angaben aus der Literatur vorgenommen.

Anhand von Krankenkassendaten der gesamtdeutschen GKV-Versicherten des Versorgungsatlas-Berichts des ZI von 2021, in denen ein Anstieg von 301 auf 372 pro 100.000 Versicherten innerhalb von sechs Jahren (2012-2018) berichtet wurde, kann eine jährliche Wachstumsrate von ca. 3,60% ermittelt werden (131). Wie bereits erwähnt, wird jedoch angenommen, dass die Steigerungsrate der Prävalenz in westlichen Industrieländern künftig abflachen könnte (121). Anzeichen dafür könnten die im Versorgungsatlas-Bericht für die beiden aktuellen Jahre ermittelten Zahlen liefern. Demnach betrug die Steigerungsrate der Jahre 2017 und 2018 im Durchschnitt nur noch 2,22% (131, 137). Auch aus der Erhebung der Kassendatenanalyse ist zwischen 2016 und 2020 eine durchschnittliche jährliche Steigerung der Prävalenz von 2,46% zu entnehmen (132, 137). Für die Prognose der Prävalenz wird daher der Mittelwert aus 2,22% und 2,46% herangezogen (2,34%). Ausgehend von der im Versorgungsatlas-Bericht ermittelten Prävalenz von 372 pro 100.000 Personen im Jahr 2018 ergeben sich mit einer jährlichen Steigerungsrate von 2,34%, die in Tabelle 3-10 bis zum Jahr 2028 prognostizierten Werte. Für das Jahr 2023 würde sich demzufolge eine Prävalenz von 418 pro 100.000 Personen ergeben (Tabelle 3-10). Dieser Wert bewegt sich im Rahmen der aktuellen Daten zur Prävalenz der Colitis ulcerosa in Deutschland (Tabelle 3-7 und Tabelle 3-8).

Tabelle 3-10: Berechnung der Prävalenz der Colitis ulcerosa unter Annahme einer jährlichen Steigerung um 2,34%

Jahr	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Prävalenzrate pro 100.000	372	381	390	399	408	418	428	438	448	458	469
Berechnung auf Grundlage der in Holstiege et al. (2021) berichteten Prävalenz für 2018 von 372 pro 100.000 Personen und einer jährlichen Steigerung von 2,34% (131, 132). Es wurde mit gerundeten Werten gerechnet. Quelle: (137)											

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV- Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Mirikizumab	7.939-27.095	6.920-23.619
Teilpopulation A: Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben	5.875-20.050	5.121-17.478
Teilpopulation B: Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- α - Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder dieses nicht vertragen haben	2.064-7.045	1.799-6.141
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; TNF: Tumornekrosefaktor		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 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.

Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Im vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst die Zielpopulation von Mirikizumab erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen (65). Im Zuge seiner Beratung hat der G-BA außerdem eine Unterteilung in die beiden Teilpopulationen A und B vorgenommen (87):

- **Teilpopulation A:** Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben

- **Teilpopulation B:** Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder dieses nicht vertragen haben

Die Einschätzung des Umfangs der Zielpopulation beider Teilpopulationen erfolgt anhand von vier Schritten, wie in Abbildung 3-4 dargestellt.

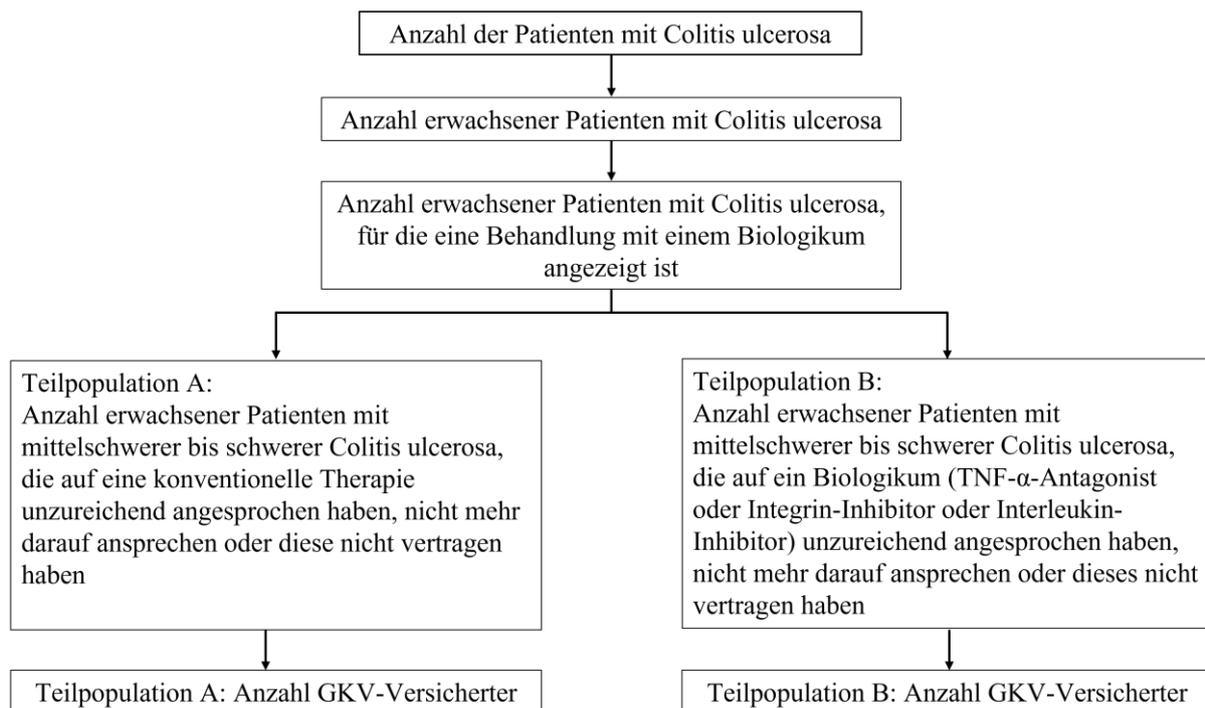


Abbildung 3-4: Flowchart zur Ableitung der Zielpopulation

TNF: Tumornekrosefaktor

Quelle: Eigene Darstellung

1. Anzahl der Patienten mit Colitis ulcerosa

Die Schätzung der Anzahl der zu behandelnden Patienten mit Colitis ulcerosa erfolgt durch Anwendung einer Min-Max-Spanne der Prävalenz beruhend auf der für die Nutzenbewertung in Auftrag gegebenen Kassendatenanalyse der WIG2 GmbH (siehe Abschnitt 3.2.3) sowie aktuellen Literaturdaten des ZI (131).

Wie bereits in Abschnitt 3.2.3 erläutert, liefert der Versorgungsatlas-Bericht des ZI aufgrund der Vollerhebung eine außergewöhnlich verlässliche Schätzung und wird daher mit 372 pro 100.000 Personen (0,37%) als Obergrenze für die Prävalenz herangezogen (131). Die Untergrenze bildet der Minimalwert der durch die Lilly Deutschland GmbH in Auftrag gegebenen Kassendatenanalyse von 288 pro 100.000 Personen (0,29%) (132).

Die Berechnung der Patientenzahl mit Colitis ulcerosa in Deutschland, basiert auf der aktuellsten Schätzung der deutschen Gesamtbevölkerung von 84.270.625 Menschen zum Stichtag 30. September 2022 (138). Somit ergeben sich unter Berücksichtigung der jeweiligen

Minimal bzw. Maximalwerte der Prävalenz, Zahlen von 244.385-311.801 Patienten mit Colitis ulcerosa in Deutschland (Tabelle 3-12).

Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten mit Colitis ulcerosa in Deutschland

	Untergrenze	Obergrenze
Perioden-Prävalenzraten Colitis ulcerosa in Deutschland	0,29%	0,37%
Anzahl Patienten	244.385	311.801
Quellen: (131, 132) (siehe Tabelle 3-7)		

2. Anzahl erwachsener Patienten mit Colitis ulcerosa

Mirikizumab ist ausschließlich zur Behandlung erwachsener Patienten zugelassen, daher wird im zweiten Schritt der Anteil erwachsener Patienten mit Colitis ulcerosa errechnet.

Robuste Angaben zur Prävalenz von Colitis ulcerosa bei Minderjährigen können aufgrund fehlender Literaturquellen nicht abgeleitet werden. Aus der Kassendatenanalyse der WIG2 GmbH lässt sich ableiten, dass die Prävalenz der unter 18-Jährigen geringer ist, als die der erwachsenen Bevölkerung. In den Berichtsjahren 2016-2020 lag der Anteil erwachsener prävalenter Colitis ulcerosa-Patienten demnach durchschnittlich bei 98,75% (132). Diese Angabe unterliegt methodischen Limitationen, wie der vergleichsweise niedrigen Stichprobenzahl der Minderjährigen sowie dem begrenzten Beobachtungszeitraum der Erhebung. Darüber hinaus bestehen klinische Besonderheiten in der Diagnose der Colitis ulcerosa bei pädiatrischen Patienten, wie eine verzögerte Diagnosestellung sowie komplexe Differentialdiagnostik (139, 140). Da somit der ermittelte Wert mit Unsicherheit behaftet ist, wird eine Spanne für die Ermittlung der Prävalenz erwachsener Patienten herangezogen. Analog zu den Nutzenbewertungsverfahren der Wirkstoffe Tofacitinib und Ozanimod wird für die Herleitung der Untergrenze angenommen, dass sich die Gesamtprävalenz nicht wesentlich von der Prävalenz der erwachsenen Bevölkerung unterscheidet (134, 141). Die Untergrenze des Anteils erwachsener Patienten mit Colitis ulcerosa wird somit über den Anteil Erwachsener in der deutschen Gesamtbevölkerung von ca. 83,30% gemäß der aktuellsten Angaben des Statistischen Bundesamts aus dem Jahr 2021 ermittelt (142). Als Obergrenze wird der ermittelte Wert der Kassendatenanalyse von 98,75% herangezogen.

Auf Basis der deutschen Gesamtbevölkerung errechnet sich eine Spanne von 203.573-307.903 erwachsenen Patienten mit Colitis ulcerosa (Tabelle 3-13).

Tabelle 3-13: Anzahl erwachsener Patienten mit Colitis ulcerosa in Deutschland

	Untergrenze	Obergrenze
Anteil erwachsener Patienten mit Colitis ulcerosa in Deutschland	83,30%	98,75%
Anzahl Patienten	203.573	307.903
Quellen: (132, 142)		

3. Anzahl erwachsener Patienten mit aktiver Colitis ulcerosa, für die eine Behandlung mit einem Biologikum angezeigt ist

Die Zulassung von Mirikizumab beinhaltet nur Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen (65).

Die Behandlung von Colitis ulcerosa mit Biologika ist laut Fachinformationen (siehe Abschnitt 3.3.1) beschränkt auf Patienten mit einer mittelschweren bis schweren aktiven Erkrankung, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben. Unter Annahme einer zulassungskonformen Behandlung lässt sich davon ausgehen, dass die mit Biologika behandelten Patienten bereits alle konventionellen Therapien durchlaufen haben und nicht nur an einer leichten Form der Colitis ulcerosa erkrankt sind. Daher lässt sich der Anteil der Patienten, die auch für eine Behandlung mit Mirikizumab in Frage kommen, von dem Anteil der Patienten, die mit einem anderen Biologikum behandelt werden, herleiten. Patienten, bei denen konventionelle Therapien versagt haben, die aber im Untersuchungsjahr dennoch kein Biologikum erhielten, sind dabei durch die gleiche Patientengruppe des Vorjahres abgedeckt. Dieser Anteil betrug in der Analyse des Versorgungsatlas-Berichts des ZI 8,80% aller prävalenter Colitis ulcerosa-Patienten (131) und wird als höchster literaturberichteter Wert als Obergrenze festgelegt. Als Untergrenze dient eine GKV-Datenanalyse der Barmer GEK von 2016, die für das Jahr 2014 und für Colitis ulcerosa-Patienten, die mit einem Biologikum behandelt werden, einen Wert von 3,90% berichtet (133).

Somit ergibt sich anhand der erwachsenen Gesamtbevölkerung eine Spanne von 7.939-27.095 Patienten mit Colitis ulcerosa, die mit einem Biologikum behandelt werden (Tabelle 3-14).

Tabelle 3-14: Anzahl erwachsener Patienten mit einer aktiven Colitis ulcerosa, die mit einem Biologikum behandelt werden

	Untergrenze	Obergrenze
Anteil erwachsener Patienten mit aktiver Colitis ulcerosa, die mit einem Biologikum behandelt werden	3,90%	8,80%
Anzahl Patienten	7.939	27.095
Quellen: (131, 133)		

4a) Teilpopulation A: Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben

Entsprechend der Beratung durch den G-BA erfolgt die Aufteilung der Zielpopulation in zwei Teilpopulationen. Teilpopulation A beinhaltet erwachsene Patienten, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben. Da diese Teilpopulation bereits in der in Schritt 3 ermittelten Patientenzahl

enthalten ist, wird in diesem Schritt lediglich eine Aufspaltung anhand prozentualer Werte aktueller Kassendatenanalysen vorgenommen.

In der durch die Lilly Deutschland GmbH in Auftrag gegebene Kassendatenanalyse wurden Patienten berücksichtigt, bei denen Verschreibungen von mindestens einem Biologikum oder mindestens zwei verschiedenen konventionellen Therapien vorlagen. Außerdem wurden Patienten berücksichtigt, bei denen die Behandlung mit einer konventionellen Therapie für mindestens sechs Monate gestoppt wurde, obwohl nach der letzten Verschreibung eine Colitis ulcerosa diagnostiziert wurde. Aus der Kassendatenanalyse ergibt sich hierfür ein Anteil von ca. 82% der Patienten, bei denen eine konventionelle Therapie versagt hat (132). Dieser Wert ist deutlich höher als der in dem Nutzenbewertungsdossier von Tofacitinib angegebene Wert (66%). Daher wird ein Mittelwert (74%) aus den beiden Anteilswerten für die Aufteilung der Teilpopulationen herangezogen.

Bezogen auf die Gesamtzahl erwachsener Patienten in der Gesamtbevölkerung entspricht das einer Spanne von 5.875-20.050 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben (Tabelle 3-15).

Tabelle 3-15: Anzahl an Patienten in der Teilpopulation A

	Untergrenze	Obergrenze
Anteil erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben (Teilpopulation A)	74%	74%
Anzahl Patienten	5.875	20.050
Quellen: (132, 134)		

4b) Teilpopulation B: Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder dieses nicht vertragen haben

Die durch den G-BA bestimmte Teilpopulation B umfasst erwachsene Patienten, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder dieses nicht vertragen haben. In Analogie zu Schritt 4A wird die entsprechende Zielpopulation durch Anteilswerte der genannten Kassendatenanalysen bestimmt.

In der Kassendatenanalyse der WIG2 GmbH wurden hierfür Patienten berücksichtigt, bei denen eine Verschreibung von mindestens zwei verschiedenen Biologika vorlag, oder bei denen die Behandlung mit einem Biologikum für mindestens sechs Monate gestoppt wurde, obwohl nach der letzten Verschreibung eine Colitis ulcerosa diagnostiziert wurde. Dabei ergab sich ein Wert

von 18% für das Jahr 2020 (132). Analog zu Schritt 4A wird für die weitere Berechnung ein Mittelwert mit dem in der Kassendatenanalyse des Nutzenbewertungsverfahrens von Tofacitinib ermittelten Wert von 34% gebildet (134). Auf dieser Grundlage errechnet sich ein Wert von 26% der Patienten bei denen ein Biologikum versagt hat.

Angewendet auf die Anzahl erwachsener Patienten ergibt sich eine Spanne von 2.064-7.045 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder dieses nicht vertragen haben (Tabelle 3-16).

Tabelle 3-16: Anzahl an Patienten in der Teilpopulation B

	Untergrenze	Obergrenze
Anteil erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder dieses nicht vertragen haben (Teilpopulation B)	26%	26%
Anzahl Patienten	2.064	7.045
TNF: Tumornekrosefaktor Quellen: (132, 134)		

5. Berechnung des Anteils der Patienten in der GKV

Zur Berechnung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation in der GKV, die für eine Behandlung mit Mirikizumab in Frage kommen, wurde die Anzahl der GKV-Versicherten zum Stand Juni 2022 in Relation zur Bevölkerungszahl im selben Jahr gestellt. Bei 73.294.000 GKV-Versicherten (143) und 84.079.811 Einwohnern in der Bundesrepublik Deutschland zum 30. Juni 2022 (144) ergibt sich ein GKV-Anteil von 87,17%. Dieser Anteil von GKV-Versicherten wird auch für das Jahr 2023 angenommen.

Die prognostizierte Gesamtanzahl der GKV-Patienten, die im Jahr 2022 für die Behandlung mit Mirikizumab in den durch den G-BA definierten Populationen in Frage kommen, beträgt somit:

- a) Teilpopulation A: Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben

5.121-17.478 Patienten

- b) Teilpopulation B: Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder dieses nicht vertragen haben

1.799-6.141 Patienten

Tabelle 3-17: Anzahl erwachsener GKV-Patienten in der Zielpopulation

Population	Anteil	Untergrenze	Obergrenze
Anteil erwachsener GKV-Versicherter mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben (Teilpopulation A)	87,17%	5.121	17.478
Anteil erwachsener GKV-Versicherter mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder dieses nicht vertragen haben (Teilpopulation B)	87,17%	1.799	6.141
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; TNF: Tumornekrosefaktor Quellen: (143, 144)			

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 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 3-18: 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
Mirikizumab	Teilpopulation A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben	Nicht quantifizierbar ^a	5.121-17.478
	Teilpopulation B: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder dieses nicht vertragen haben	Nicht quantifizierbar ^a	1.799-6.141
<p>a: Im Rahmen der Darstellung der Ergebnisse und abschließenden Nutzenbewertung in Modul 4A werden die beiden Teilpopulationen zusammengefasst.</p> <p>TNF: Tumornekrosefaktor</p>			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, konnte für Mirikizumab eine große Verbesserung gegenüber Placebo hinsichtlich der relevanten Therapieziele gezeigt werden. Da keine Studie mit der vom G-BA vergebenen ZVT identifiziert werden konnte, wird für die gesamte Zielpopulation von Mirikizumab ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen

verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

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

Für die Beschreibung der Erkrankung (Abschnitt 3.2.1) und des therapeutischen Bedarfs (Abschnitt 3.2.2) wurden nationale und internationale Leitlinien, Fachartikel, Sekundärliteratur und dort zitierte Quellen herangezogen.

Zur Berechnung der Prävalenz und Inzidenz der Colitis ulcerosa (Abschnitt 3.2.3) sowie der Herleitung der Zielpopulation von Mirikizumab (Abschnitt 3.2.4) wurden neben den bereits identifizierten Quellen vorhergehende frühe Nutzenbewertungen und die dazugehörigen G-BA-Beschlüsse berücksichtigt. Darüber hinaus wurde eine zusätzliche Auswertung von aktuellen Kassendaten durch die WIG2 GmbH veranlasst. Die WIG2-Datenbank umfasst ca. 4,5 Mio. gesetzlich versicherte Patienten in Deutschland, deren Alters-, Geschlechts- und Morbiditätszusammensetzung der deutschen Gesamtbevölkerung entspricht. Des Weiteren wurden für die Bestimmung der Anzahl der Patienten in der GKV Kennzahlen des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) vom Juni 2022 sowie Angaben des Statistischen Bundesamtes (DESTATIS) zur Einwohnerzahl in Deutschland mit Stand 30. Juni 2022 und 30. September 2022 herangezogen.

Die Informationen zur Angabe der Anzahl an Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2.5) basieren auf den Angaben in Modul 4A dieses Dossiers.

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. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017;389(10080):1756-70.
2. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2012;380(9853):1606-19.
3. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). ICD-10-GM Version 2023: Kapitel XI Krankheiten des Verdauungssystems (K00-K93), Nichtinfektiöse Enteritis und Kolitis (K50-K52) - K51.- Colitis ulcerosa. 2023. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2023/block-k50-k52.htm>. [Zugriff am: 26.04.2023]
4. Ramos GP, Papadakis KA. Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(1):155-65.
5. Porter RJ, Kalla R, Ho GT. Ulcerative colitis: Recent advances in the understanding of disease pathogenesis. *F1000Research*. 2020;9.
6. Kucharzik T, Koletzko S, Kannengießer K, Dignaß A. Colitis ulcerosa – Diagnostische und therapeutische Algorithmen. *Dtsch Arztebl International*. 2020;117(33-34):564-73.
7. Kim DH, Cheon JH. Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease and Recent Advances in Biologic Therapies. *Immune network*. 2017;17(1):25-40.
8. Okumura R, Takeda K. Maintenance of intestinal homeostasis by mucosal barriers. *Inflamm Regen*. 2018;38:5-.
9. Ngo PA, Neurath MF, López-Posadas R. Impact of Epithelial Cell Shedding on Intestinal Homeostasis. *International journal of molecular sciences*. 2022;23(8).
10. Sommer K, Wiendl M, Müller TM, Heidbreder K, Voskens C, Neurath MF, et al. Intestinal Mucosal Wound Healing and Barrier Integrity in IBD-Crosstalk and Trafficking of Cellular Players. *Frontiers in medicine*. 2021;8:643973.
11. Bankole E, Read E, Curtis MA, Neves JF, Garnett JA. The Relationship between Mucins and Ulcerative Colitis: A Systematic Review. *Journal of clinical medicine*. 2021;10(9):1935.
12. Yeshi K, Ruscher R, Hunter L, Daly NL, Loukas A, Wangchuk P. Revisiting Inflammatory Bowel Disease: Pathology, Treatments, Challenges and Emerging Therapeutics Including Drug Leads from Natural Products. *Journal of clinical medicine*. 2020;9(5):1273.
13. Hart AL, Al-Hassi HO, Rigby RJ, Bell SJ, Emmanuel AV, Knight SC, et al. Characteristics of intestinal dendritic cells in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2005;129(1):50-65.
14. Duvallet E, Semerano L, Assier E, Falgarone G, Boissier MC. Interleukin-23: a key cytokine in inflammatory diseases. *Ann Med*. 2011;43(7):503-11.
15. Chen ML, Sundrud MS. Cytokine Networks and T-Cell Subsets in Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(5):1157-67.
16. Sewell GW, Kaser A. Interleukin-23 in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease and Implications for Therapeutic Intervention. *Journal of Crohn's & colitis*. 2022;16(Supplement_2):ii3-ii19.

17. Pastor-Fernández G, Mariblanca IR, Navarro MN. Decoding IL-23 Signaling Cascade for New Therapeutic Opportunities. *Cells*. 2020;9(9).
18. Abraham C, Cho JH. IL-23 and autoimmunity: new insights into the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Annu Rev Med*. 2009;60:97-110.
19. Walsh KP, Mills KH. Dendritic cells and other innate determinants of T helper cell polarisation. *Trends in immunology*. 2013;34(11):521-30.
20. Noviello D, Mager R, Roda G, Borroni RG, Fiorino G, Vetrano S. The IL23-IL17 Immune Axis in the Treatment of Ulcerative Colitis: Successes, Defeats, and Ongoing Challenges. *Frontiers in immunology*. 2021;12:611256.
21. Yamada A, Arakaki R, Saito M, Tsunematsu T, Kudo Y, Ishimaru N. Role of regulatory T cell in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology*. 2016;22(7):2195-205.
22. Kaur A, Goggolidou P. Ulcerative colitis: understanding its cellular pathology could provide insights into novel therapies. *Journal of inflammation (London, England)*. 2020;17:15.
23. Abegunde AT, Muhammad BH, Bhatti O, Ali T. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: Evidence based literature review. *World J Gastroenterol*. 2016;22(27):6296-317.
24. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Ulcerative Colitis. 2019.
25. Shah SC, Khalili H, Gower-Rousseau C, Olen O, Benchimol EI, Lyng E, et al. Sex-Based Differences in Incidence of Inflammatory Bowel Diseases - Pooled Analysis of Population-Based Studies From Western Countries. *Gastroenterology*. 2018;155(4):1079-89.e3.
26. Rustgi SD, Kayal M, Shah SC. Sex-based differences in inflammatory bowel diseases: a review. *Therapeutic advances in gastroenterology*. 2020;13:1756284820915043.
27. Tedde A, Laura Putignano A, Bagnoli S, Congregati C, Milla M, Sorbi S, et al. Interleukin-10 promoter polymorphisms influence susceptibility to ulcerative colitis in a gender-specific manner. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43(6):712-8.
28. Lin Z, Poritz L, Franke A, Li TY, Ruether A, Byrnes KA, et al. Genetic association of nonsynonymous variants of the IL23R with familial and sporadic inflammatory bowel disease in women. *Dig Dis Sci*. 2010;55(3):739-46.
29. Kayal M, Shah S. Ulcerative Colitis: Current and Emerging Treatment Strategies. *Journal of clinical medicine*. 2019;9(1).
30. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, Aadland E, Høie O, Cvancarova M, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(4):431-40.
31. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Sauar J, Kjellevoid Ø, Schulz T, et al. Ulcerative colitis and clinical course: results of a 5-year population-based follow-up study (the IBSEN study). *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(7):543-50.
32. Kucharzik T, Dignass A, Atreya R, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K, et al. S3-Leitlinie Colitis ulcerosa (Version 6.1) Februar 2023 – AWMF-Registriernummer: 021-009. 2023.
33. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology*. 1994;107(1):3-11.
34. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's & colitis*. 2016;10(3):239-54.

35. 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. *The American journal of gastroenterology*. 2011;106(1):110-9.
36. Danese S, Semeraro S, Papa A, Roberto I, Scaldaferri F, Fedeli G, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology*. 2005;11(46):7227-36.
37. Rabiee A, Silveira MG. Primary sclerosing cholangitis. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2021;6:29.
38. Desai J, Elnaggar M, Hanfy AA, Doshi R. Toxic Megacolon: Background, Pathophysiology, Management Challenges and Solutions. *Clinical and experimental gastroenterology*. 2020;13:203-10.
39. Strong SA. Management of acute colitis and toxic megacolon. *Clinics in colon and rectal surgery*. 2010;23(4):274-84.
40. Majumder S, Shivaji UN, Kasturi R, Sigamani A, Ghosh S, Iacucci M. Inflammatory bowel disease-related colorectal cancer: Past, present and future perspectives. *World J Gastrointest Oncol*. 2022;14(3):547-67.
41. Rivera AP, Flores Monar GV, Islam H, Puttagunta SM, Islam R, Kundu S, et al. Ulcerative Colitis-Induced Colorectal Carcinoma: A Deleterious Concatenation. *Cureus*. 2022;14(2):e22636.
42. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, Rumbles S, Schofield G, Kamm M, et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2004;126(2):451-9.
43. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *Journal of Crohn's & colitis*. 2017;11(6):649-70.
44. Höie O, Wolters F, Riis L, Aamodt G, Solberg C, Bernklev T, et al. Ulcerative colitis: patient characteristics may predict 10-yr disease recurrence in a European-wide population-based cohort. *The American journal of gastroenterology*. 2007;102(8):1692-701.
45. Etchevers MJ, Aceituno M, García-Bosch O, Ordás I, Sans M, Ricart E, et al. Risk factors and characteristics of extent progression in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(9):1320-5.
46. Wanderås MH, Moum BA, Høivik ML, Hovde Ø. Predictive factors for a severe clinical course in ulcerative colitis: Results from population-based studies. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2016;7(2):235-41.
47. Boal Carvalho P, Cotter J. Mucosal Healing in Ulcerative Colitis: A Comprehensive Review. *Drugs*. 2017;77(2):159-73.
48. Dave M, Loftus EV, Jr. Mucosal healing in inflammatory bowel disease-a true paradigm of success? *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2012;8(1):29-38.
49. Atreya R, Neurath MF. Current and Future Targets for Mucosal Healing in Inflammatory Bowel Disease. *Visc Med*. 2017;33(1):82-8.
50. Neurath MF, Travis SP. Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Gut*. 2012;61(11):1619-35.
51. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, Rumbles S, Schofield G, Kamm MA, et al. Cancer surveillance in longstanding ulcerative colitis: endoscopic appearances help predict cancer risk. *Gut*. 2004;53(12):1813-6.

52. Pineton de Chambrun G, Peyrin-Biroulet L, Lémann M, Colombel JF. Clinical implications of mucosal healing for the management of IBD. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2010;7(1):15-29.
53. Gupta RB, Harpaz N, Itzkowitz S, Hossain S, Matula S, Kornbluth A, et al. Histologic inflammation is a risk factor for progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a cohort study. *Gastroenterology*. 2007;133(4):1099-341.
54. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie*. 2005;19 Suppl A:5a-36a.
55. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *British medical journal*. 1955;2(4947):1041-8.
56. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *The New England journal of medicine*. 1987;317(26):1625-9.
57. Sturm A, Maaser C, Calabrese E, Annese V, Fiorino G, Kucharzik T, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 2: IBD scores and general principles and technical aspects. *Journal of Crohn's & colitis*. 2019;13(3):273-84.
58. Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, Siddique SM, Falck-Ytter Y, Singh S. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020;158(5):1450-61.
59. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *The American journal of gastroenterology*. 2019;114(3):384-413.
60. Pabla BS, Schwartz DA. Assessing Severity of Disease in Patients with Ulcerative Colitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2020;49(4):671-88.
61. Naegeli AN, Hunter T, Dong Y, Hoskin B, Middleton-Dalby C, Hetherington J, et al. Full, Partial, and Modified Permutations of the Mayo Score: Characterizing Clinical and Patient-Reported Outcomes in Ulcerative Colitis Patients. *Crohn's & Colitis* 360. 2021;3(1).
62. Lewis JD, Chuai S, Nessel L, Lichtenstein GR, Aberra FN, Ellenberg JH. Use of the noninvasive components of the Mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(12):1660-6.
63. Food and Drug Administration (FDA). *Ulcerative Colitis: Developing Drugs for Treatment, Guidance for Industry*. 2022.
64. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019;68(Suppl 3):s1-s106.
65. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Omvoh® (Mirikizumab) 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/in einem Fertigpen / Omvoh® 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2023.
66. Barberio B, Zamani M, Black CJ, Savarino EV, Ford AC. Prevalence of symptoms of anxiety and depression in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2021;6(5):359-70.
67. Petryszyn PW, Paradowski L. Stool patterns and symptoms of disordered anorectal function in patients with inflammatory bowel diseases. *Advances in clinical and*

- experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University. 2018;27(6):813-8.
68. Newton L, Randall JA, Hunter T, Keith S, Symonds T, Secrest RJ, et al. A qualitative study exploring the health-related quality of life and symptomatic experiences of adults and adolescents with ulcerative colitis. *Journal of patient-reported outcomes*. 2019;3(1):66.
69. Nóbrega VG, Silva INN, Brito BS, Silva J, Silva M, Santana GO. THE ONSET OF CLINICAL MANIFESTATIONS IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE PATIENTS. *Arquivos de gastroenterologia*. 2018;55(3):290-5.
70. Dulai PS, Jairath V, Khanna R, Ma C, McCarrier KP, Martin ML, et al. Development of the symptoms and impacts questionnaire for Crohn's disease and ulcerative colitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2020;51(11):1047-66.
71. Dawwas GK, Jajeh H, Shan M, Naegeli AN, Hunter T, Lewis JD. Prevalence and Factors Associated With Fecal Urgency Among Patients With Ulcerative Colitis and Crohn's Disease in the Study of a Prospective Adult Research Cohort With Inflammatory Bowel Disease. *Crohn's & Colitis 360*. 2021;3(3).
72. Dubinsky MC, Irving PM, Panaccione R, Naegeli AN, Potts-Bleakman A, Arora V, et al. Incorporating patient experience into drug development for ulcerative colitis: development of the Urgency Numeric Rating Scale, a patient-reported outcome measure to assess bowel urgency in adults. *J Patient Rep Outcomes*. 2022;6(1):31.
73. Tew GA, Jones K, Mikocka-Walus A. Physical Activity Habits, Limitations, and Predictors in People with Inflammatory Bowel Disease: A Large Cross-sectional Online Survey. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(12):2933-42.
74. Dibley L, Norton C, Whitehead E. The experience of stigma in inflammatory bowel disease: An interpretive (hermeneutic) phenomenological study. *Journal of advanced nursing*. 2018;74(4):838-51.
75. Dibley L, Norton C. Experiences of fecal incontinence in people with inflammatory bowel disease: self-reported experiences among a community sample. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(7):1450-62.
76. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Humira® (Adalimumab) 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen. Stand: Juni 2021.
77. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Zeposia® (Ozanimod) Hartkapseln. Stand: März 2023.
78. Celltrion Healthcare Hungary Kft. Fachinformation Remsima® (Infliximab) 120 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Remsima® 120 mg Injektionslösung im Fertigpen. Stand: Dezember 2022.
79. Dubinsky MC, Panaccione R, Lewis JD, Sands BE, Hibi T, Lee SD, et al. Impact of Bowel Urgency on Quality of Life and Clinical Outcomes in Patients With Ulcerative Colitis. *Crohn's & Colitis 360*. 2022;4(3).
80. Galapagos NV. Fachinformation Jyseleca® (Filgotinib) Filmtabletten. Stand: März 2023.
81. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation STELARA® (Ustekinumab) 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: November 2022.
82. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation XELJANZ® (Tofacitinib) 5 mg/ 10 mg Filmtabletten. Stand: März 2023.
83. Takeda Pharma A/S. Fachinformation ENTYVIO® (Vedolizumab) 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2022.

84. Janssen Biologics B.V. Fachinformation Simponi® (Golimumab) 50 mg Injektionslösung - Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze. Stand: Februar 2023.
85. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, Esser D, Wang Y, Lang Y, et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2011;141(4):1194-201.
86. Shah SC, Colombel JF, Sands BE, Narula N. Mucosal Healing Is Associated With Improved Long-term Outcomes of Patients With Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2016;14(9):1245-55.
87. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2021-B-388 vom 12.01.2022 - Mirikizumab zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis Ulcerosa. 2022.
88. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation STELARA® (Ustekinumab) 130 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November 2022.
89. AbbVie Deutschland GmbH. Fachinformation Rinvoq® (Upadacitinib) Hartkapseln. Stand: April 2023.
90. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Danese S, Colombel J-F, Törüner M, et al. Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(13):1215-26.
91. Abbott GmbH & Co. KG. Rote-Hand-Brief: Auftreten von hepato-splenalen T-Zell-Lymphomen bei Patienten, die mit Humira® (Adalimumab) behandelt wurden. 2008.
92. Essex Pharma GmbH. Rote-Hand-Brief: Auftreten von Fällen hepato-splena-ler T-Zell-Lymphome bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Morbus Crohn, die mit REMICADE® (Infliximab) behandelt wurden. 2006.
93. Essex Pharma GmbH. Rote-Hand-Brief: Remicade® ist nicht indiziert zur Behandlung der dekompensierten Herzinsuffizienz. 2001.
94. Essex Pharma GmbH. Rote-Hand-Brief: Informationsschreiben für Ärzte bezüglich Remicade®. 2002.
95. European Medicines Agency - Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. Janus Kinase inhibitors (JAKi). 2023. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/janus-kinase-inhibitors-jaki>. [Zugriff am: 26.04.2023]
96. Food and Drug Administration (FDA). FDA requires warnings about increased risk of serious heart-related events, cancer, blood clots, and death for JAK inhibitors that treat certain chronic inflammatory conditions. 2021. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-warnings-about-increased-risk-serious-heart-related-events-cancer-blood-clots-and-death>. [Zugriff am: 19.04.2023]
97. Pfizer Pharma GmbH. Rote-Hand-Brief: Erste Ergebnisse einer klinischen Studie deuten auf ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse und maligne Erkrankungen (ohne NMSC) bei der Verwendung von Tofacitinib im Vergleich zu TNF-alpha-Inhibitoren. 2021.
98. Pfizer Pharma GmbH. Rote-Hand-Brief: XELJANZ® (Tofacitinib): Erhöhtes Risiko von Lungenembolie und Mortalität bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die in einer klinischen Prüfung 10 mg zweimal täglich erhalten. 2019.

99. Pfizer Pharma GmbH. Rote-Hand-Brief: XELJANZ® (Tofacitinib): Einschränkung der Anwendung von zweimal täglich 10 mg bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Lungenembolien. 2019.
100. Pfizer Pharma GmbH. Rote-Hand-Brief: XELJANZ® (Tofacitinib): Erhöhtes Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse und erhöhtes Risiko für schwerwiegende und tödlich verlaufende Infektionen. 2020.
101. Pfizer Pharma GmbH. Rote-Hand-Brief: XELJANZ® (Tofacitinib): Erhöhtes Risiko für schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse und maligne Erkrankungen bei Anwendung von Tofacitinib im Vergleich zu TNF-alpha-Inhibitoren. 2021.
102. Food and Drug Administration (FDA). FDA approves Boxed Warning about increased risk of blood clots and death with higher dose of arthritis and ulcerative colitis medicine tofacitinib (Xeljanz, Xeljanz XR). 2021. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-approves-boxed-warning-about-increased-risk-blood-clots-and-death-higher-dose-arthritis-and>. [Zugriff am: 19.04.2023]
103. Roda G, Jharap B, Neeraj N, Colombel JF. Loss of Response to Anti-TNFs: Definition, Epidemiology, and Management. *Clinical and translational gastroenterology*. 2016;7(1):e135.
104. Danese S, Allez M, van Bodegraven AA, Dotan I, Gisbert JP, Hart A, et al. Unmet Medical Needs in Ulcerative Colitis: An Expert Group Consensus. *Dig Dis*. 2019;37(4):266-83.
105. 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. *The American journal of gastroenterology*. 2014;109(11):1771-80.
106. Diesing J, Richter L, Weinhold I. STUDY REPORT 2022-11976 Ulcerative Colitis Claims Data Analysis in Germany – Treatment patterns and dose escalation. 2023.
107. Wolf DC, D'Haens GR, Sandborn WJ, Colombel JF, Van Assche G, Robinson AM, et al. Escalation to weekly dosing recaptures response in adalimumab-treated patients with moderately to severely active ulcerative colitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2014;40.
108. Takeda Pharma A/S. Fachinformation ENTYVIO® (Vedolizumab) 108 mg Injektionslösung. Stand: Oktober 2021.
109. Taxonera C, Barreiro-de Acosta M, Calvo M, Saro C, Bastida G, Martín-Arranz MD, et al. Infliximab Dose Escalation as an Effective Strategy for Managing Secondary Loss of Response in Ulcerative Colitis. *Dig Dis Sci*. 2015;60(10):3075-84.
110. Vermeire S, Gils A, Accossato P, Lula S, Marren A. Immunogenicity of biologics in inflammatory bowel disease. *Therapeutic advances in gastroenterology*. 2018;11:1756283x17750355.
111. Glassner KL, Oglat A, Abraham B. Real World Experience in Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease: Lack of Anti-Drug Antibodies to Vedolizumab and Ustekinumab Compared to Anti-TNF Agents in IBD: 600. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. 2018;113:S343-S4.
112. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß § 35a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Ozanimod (D-769). 2022.
113. Fine S, Papamichael K, Cheifetz AS. Etiology and Management of Lack or Loss of Response to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2019;15(12):656-65.

114. Biondi A, Zoccali M, Costa S, Troci A, Contessini-Avesani E, Fichera A. Surgical treatment of ulcerative colitis in the biologic therapy era. *World J Gastroenterol.* 2012;18(16):1861-70.
115. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *Journal of Crohn's & colitis.* 2013;7(4):322-37.
116. Shen B, Lashner BA. Diagnosis and treatment of pouchitis. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2008;4(5):355-61.
117. Gionchetti P, Calabrese C, Laureti S, Poggioli G, Rizzello F. Pouchitis: Clinical Features, Diagnosis, and Treatment. *International journal of general medicine.* 2021;14:3871-9.
118. Nguyen N, Zhang B, Holubar SD, Pardi DS, Singh S. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2019;11(11):Cd001176.
119. Eli Lilly and Company. LUCENT 2: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel-arm, Placebo-controlled Maintenance Study of Mirikizumab in Patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. I6T-MC-AMBG Clinical Study Report. 2022.
120. Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology.* 2015;12(12):720-7.
121. Kaplan GG, Windsor JW. The four epidemiological stages in the global evolution of inflammatory bowel disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology.* 2021;18(1):56-66.
122. 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.
123. Yantiss RK, Odze RD. Diagnostic difficulties in inflammatory bowel disease pathology. *Histopathology.* 2006;48(2):116-32.
124. Stallmach A HW, L'hoest H, Marschall U. Die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa: Herausforderungen an die Versorgung. Auszug aus: BARMER GEK Gesundheitswesen aktuell 2012 (Seite 286-309). 2012.
125. Mueller S, Khalid M, Patel H, Wilke T, Dittmar A. P662 A retrospective claims analysis on the prevalence and incidence of ulcerative colitis in Germany and the frequency of advanced therapy use. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2021;15(Supplement_1):S587-S8.
126. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Filgotinib (Colitis ulcerosa) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 1297 2022.
127. Ott C, Obermeier F, Thieler S, Kemptner D, Bauer A, Schölmerich J, et al. The incidence of inflammatory bowel disease in a rural region of Southern Germany: a prospective population-based study. *European journal of gastroenterology & hepatology.* 2008;20(9):917-23.
128. Zhao M, Gönczi L, Lakatos PL, Burisch J. The Burden of Inflammatory Bowel Disease in Europe in 2020. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2021;15(9):1573-87.
129. Dignass A, Preiss JC, Aust DE, Autschbach F, Ballauff A, Barretton G, et al. [Updated German guideline on diagnosis and treatment of ulcerative colitis, 2011]. *Z Gastroenterol.* 2011;49(9):1276-341. Aktualisierte Leitlinie zur Diagnostik und

- Therapie der Colitis ulcerosa 2011 - Ergebnisse einer Evidenzbasierten Konsensuskonferenz.
130. Dirks E, Förster S, Thom M, Quebe-Fehling E, Goebell H. [Prospective study of the incidence and prevalence of ulcerative colitis in a large urban population in Germany (western Ruhr area)]. *Z Gastroenterol.* 1994;32(6):332-7. Prospektive Untersuchung von Inzidenz und Prävalenz der Colitis ulcerosa in einer Grossstadtbevölkerung in Deutschland (Westliches Ruhrgebiet).
 131. 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.
 132. Diesing J, Richter L, Weinhold I. Study Report, Claims Data Analysis for Ulcerative Colitis in Germany 2022.
 133. Grandt D, Schubert I. BARMER GEK Arzneimittelreport 2016. Analysen zur Arzneimitteltherapie und Arzneimitteltherapiesicherheit, Band 39. 2016.
 134. Pfizer Pharma GmbH. Tofacitinib (Xeljanz[®]): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGBV - Modul 3B (Colitis ulcerosa). 2018.
 135. Hein R, Köster 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.
 136. Hein R KI, Küpper-Nybelen J, Schubert I. Epidemiologie, Versorgung und Kostenschätzung für Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa (PMV Forschungsgruppe. Abschlussbericht Takeda Pharma Vertrieb GmbH). 2015.
 137. Lilly Deutschland GmbH. Modul 3A – Schritte zur Berechnung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2. 2023.
 138. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerungsstand – Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen). Stand: 21.12. 2022. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#616584>. [Zugriff am: 19.04.2023]
 139. Timmer A, Behrens R, Buderus S, Findeisen A, Hauer A, Keller KM, et al. Childhood onset inflammatory bowel disease: predictors of delayed diagnosis from the CEDATA German-language pediatric inflammatory bowel disease registry. *J Pediatr.* 2011;158(3):467-73.e2.
 140. Buderus S, Scholz D, Behrens R, Classen M, De Laffolie J, Keller KM, et al. Inflammatory bowel disease in pediatric patients: Characteristics of newly diagnosed patients from the CEDATA-GPGE Registry. *Deutsches Arzteblatt international.* 2015;112(8):121-7.
 141. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Ozanimod (Zeposia[®]): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGBV - Modul 3A (Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa). 2021.
 142. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung nach Altersgruppen (ab 2011), Stand: 20. Juni 2022. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-altersgruppen.html>. [Zugriff am: 19.04.2023]

143. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Mitglieder und Versicherte der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Statistik über Versicherte, gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart (Stand: Juni 2022). 2022.
144. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerungsstand (Deutschland). Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit im Zeitverlauf (Stand: 30.09.2022). 2022. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>. [Zugriff am: 19.04.2023]

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 3-27 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 3-19 bis Tabelle 3-27 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

Einleitende Erläuterung zum Abschnitt 3.3

Die Colitis ulcerosa ist eine chronische, grundsätzlich lebenslang bestehende Erkrankung. Ihre Therapie erfolgt in der Regel kontinuierlich. Weder für das zu bewertende Arzneimittel Mirikizumab noch für eine ZVT (Adalimumab, Golimumab, Infliximab, Filgotinib, Tofacitinib, Vedolizumab, Ozanimod oder Ustekinumab) wird gemäß der jeweils zugehörigen Fachinformation eine Höchstanwendungsdauer definiert. Um eine Vergleichbarkeit der Therapiekosten pro Jahr und Patient zu gewährleisten, wird nachfolgend von einer Behandlungsdauer von einem Jahr ausgegangen. Die (hypothetische) maximale Behandlungsdauer bei Nicht-Ansprechen ist für die Kalkulation der Jahrestherapiekosten nicht relevant und wird nicht berücksichtigt. Mirikizumab – ebenso wie alle als ZVT benannten Arzneimittel – erfordern bei Beginn der Behandlung der Colitis ulcerosa in der Zielpopulation des vorliegenden Dossiers einmalig jeweils eine sogenannte Induktionsphase, in welcher andere (höhere) Dosierungen und/oder andere (kürzere) Behandlungsintervalle vorgesehen sind als in der daran anschließenden (und für den Rest der Behandlung standardmäßig vorgesehenen) Erhaltungsphase. Da eine entsprechend der Fachinformation durchgeführte Induktionstherapie bei der Behandlung der Colitis ulcerosa bei einigen der dargestellten Arzneimittel im ersten Jahr (Induktionsjahr) zu einem gegenüber den Folgejahren (Erhaltungstherapie), signifikant höheren Verbrauch des Arzneimittels führen kann, werden im Abschnitt 3.3 alle Angaben für alle Wirkstoffe jeweils für Induktionsjahr und Folgejahre separat aufgeführt. Alle weiteren in den Fachinformationen vorgesehenen Dosisanpassungen, Behandlungsunterbrechungen oder -abbrüche stellen gegenüber der jeweiligen Standardbehandlung vordefinierte Abweichungen dar. Diese werden in Abschnitt 3.3.6 adressiert.

Trotz der aktuell verfügbaren Arzneimittel zur Therapie der Colitis ulcerosa besteht durch primäres und sekundäres Therapieversagen auch weiterhin ein erhöhter Bedarf an neuen Therapieoptionen. Im Versorgungsalltag zeigt ein hoher Anteil der Colitis ulcerosa-Patienten ein Nicht-Ansprechen bzw. einen Wirkverlust (1-3). Aufgrund der teils niedrigen primären Ansprechraten kommt es oft frühzeitig zu Änderungen der Dosierung oder der Dosierungsfrequenz (Dosisescalation). Szenarien und Gegebenheiten, unter denen die Therapie mit dem jeweiligen Wirkstoff angepasst oder unter- bzw. abgebrochen werden sollte, sind in den jeweiligen Fachinformationen von Mirikizumab und den ZVT dargelegt und werden in Abschnitt 3.3.6 detailliert aufgeführt. Die jeweiligen Fachinformationen bilden vor allem eine

Dosiseskalation während der Erhaltungstherapie ab, insbesondere eine Beibehaltung der Induktionsdosis in der Erhaltungsphase. Eine solche Dosiseskalation erfolgt laut Literaturdaten bei rund 19-40% der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa in den ersten zwei Jahren (4). Vergleichbare Daten liefert die hier vorgelegte Kassendatenanalyse der WIG2 GmbH. Demnach waren ca. 20%-39% der Patienten von einer Dosiseskalation von $\geq 30\%$ und ca. 17%-26% von einer Erhöhung von $\geq 50\%$ betroffen (5). Generell benötigten Patienten der Teilpopulation B (Biologika-Erfahrene) häufiger eine Erhöhung der Dosis oder Frequenz als Patienten der Teilpopulation A (Biologika-Naive). Nach Ende der Induktionsphase waren Dosiseskalationen bereits nach durchschnittlich 31 Tagen nötig und hielten im Schnitt bis zu 196 Tage an (5). Die frühe und hohe Eskalation in der Versorgungsrealität kann zu einer Unterschätzung der für die GKV tatsächlich anfallenden Kosten für die ZVT führen. Daher wurden in Abschnitt 3.3.5 ebenfalls eskalierte Kosten auf Basis der hier vorgelegten Versorgungsdaten dargestellt.

Dagegen lässt sich aus den bisher verfügbaren Daten entnehmen, dass bei Mirikizumab, im Vergleich zu bestehenden Therapieoptionen, nur wenige Patienten das Ansprechen in der Erhaltungsphase verlieren und dadurch bedingt eine Dosiseskalation benötigen. In den seltenen Fällen, in denen ein Verlust des Ansprechens auftritt, besteht für die Patienten die Möglichkeit einer intravenösen Reinduktion. Für Patienten, die initial nach 12 Wochen Induktionstherapie kein Ansprechen erreichen, kann zudem die intravenöse Induktionsphase um drei weitere Infusionen verlängert werden. Die arzneimittelbedingten Kosten für eine intravenöse Gabe von 300 mg Mirikizumab sind identisch zu denen einer subkutanen Gabe von 200 mg.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 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 3-19: 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				
Mirikizumab <i>Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung + Injektionslösung im Fertigpen oder in einer Fertigspritze</i>	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11	I.v. Induktion in Woche 0, 4, 8, danach s.c. alle 4 Wochen kontinuierlich	Induktionsjahr: 14,04 Folgejahre: 13,04	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Adalimumab <i>Injektionslösung im Fertigpen oder in einer Fertigspritze</i>	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11	Induktion in Woche 0 und Woche 2, danach alle 2 Wochen kontinuierlich	Induktionsjahr: 27,07 Folgejahre: 26,07	1
Filgotinib <i>Filmtabletten</i>	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11	Kontinuierlich, 1*täglich	Induktionsjahr: 365 Folgejahre: 365	1
Golimumab <i>Injektionslösung im Fertigpen oder in einer Fertigspritze</i>	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11	Induktion in Woche 0 und Woche 2, danach alle 4 Wochen kontinuierlich	Induktionsjahr: 14,54 Folgejahre: 13,04	1
Infliximab <i>Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung</i>	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11	Induktion in Woche 0, Woche 2 und Woche 6, danach alle 8 Wochen kontinuierlich	Induktionsjahr: 8,77 Folgejahre: 6,52	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)
Infliximab ^a <i>Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung + Injektionslösung im Fertigpen oder in einer Fertigspritze</i>	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11	I.v. Induktion in Woche 0 und Woche 2, danach s.c. in Woche 6 sowie alle 2 Wochen kontinuierlich	Induktionsjahr: 26,07 Folgejahre: 26,07	1
Ozanimod <i>Hartkapseln</i>	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11	Kontinuierlich, 1*täglich	Induktionsjahr: 365 Folgejahre: 365	1
Tofacitinib <i>Filmtabletten</i>	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11	Induktion 2*täglich für 8 Wochen, danach 2*täglich kontinuierlich	Induktionsjahr: 730 Folgejahre: 730	0,5
Ustekinumab <i>Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung + Injektionslösung in einer Fertigspritze</i>	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11	I.v. Induktion in Woche 0 und s.c. in Woche 8, danach s.c. alle 12 Wochen kontinuierlich	Induktionsjahr: 5,68 Folgejahre: 4,34	1
Vedolizumab <i>Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung</i>	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11	Induktion in Woche 0, Woche 2 und Woche 6, danach alle 8 Wochen kontinuierlich	Induktionsjahr: 8,77 Folgejahre: 6,52	1
Vedolizumab ^a <i>Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung + Injektionslösung im Fertigpen oder in einer Fertigspritze</i>	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11	I.v. Induktion in Woche 0 und Woche 2, danach s.c. in Woche 6 sowie alle 2 Wochen kontinuierlich	Induktionsjahr: 26,07 Folgejahre: 26,07	1
<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>a: Im Induktionsjahr erfolgt hier die frühestmögliche Umstellung der Therapie von i.v. auf s.c. i.v.: Intravenös; s.c.: Subkutan</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Angaben zum Behandlungsmodus

Nachfolgend werden Angaben zum Behandlungsmodus anhand der jeweiligen Fachinformation dargestellt. Dabei wird unterschieden zwischen dem ersten Jahr des Therapiebeginns mit Induktion und nachfolgender Erhaltung (Induktionsjahr) und den Jahren, in denen die Erhaltungstherapie fortgesetzt wird (Folgejahre). Für gewichtsabhängige Behandlungsmodi wird dabei das durchschnittliche Körpergewicht eines Deutschen von 77,70 kg anhand des aktuell gültigen Mikrozensus angenommen (6).

Mirikizumab (Omvoh®)

Mirikizumab (Omvoh®) ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen (7). Die empfohlene Induktionsdosis beträgt jeweils 300 mg als intravenöse Infusion in den Wochen 0, 4 und 8. Die Erhaltungsdosis nach Abschluss der Induktionsphase beträgt 200 mg (verabreicht als zwei Fertigspritzen/-pens) als subkutane Injektion alle vier Wochen. Aufgrund des 4-wöchigen Behandlungsintervalls wird von 13,04 Behandlungen pro Jahr in der Erhaltungsphase ausgegangen. Im Induktionsjahr kommt hier noch eine Behandlung (Woche 0) zusätzlich hinzu, wodurch sich 14,04 Behandlungen ergeben.

Adalimumab (z. B. Amgevita®)

Adalimumab (z. B. Amgevita®) ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroiden und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder AZA, unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist (8). Die empfohlene Induktionsdosis für Adalimumab beträgt bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa 160 mg in Woche 0 (verabreicht als vier Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages oder als zwei Injektionen von 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) und 80 mg in Woche 2 (verabreicht als zwei Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages). Nach der Induktionsbehandlung beträgt die empfohlene Dosis 40 mg als subkutane (s.c.) Injektion jede zweite Woche (8). Aufgrund des 2-wöchigen Behandlungsintervalls wird von 26,07 Behandlungen pro Jahr ausgegangen; im Induktionsjahr kommt hier noch eine Behandlung (in Woche 0) zusätzlich hinzu, wodurch sich 27,07 Behandlungen ergeben.

Filgotinib (Jyseleca®)

Filgotinib (Jyseleca®) ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben (9). Die empfohlene Dosis für Induktionsbehandlung und Erhaltungstherapie beträgt 200 mg oral einmal täglich (9). Aufgrund der täglichen Behandlung wird von 365 Behandlungen pro Jahr ausgegangen.

Golimumab (Simponi®)

Golimumab (Simponi®) ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und 6-MP oder AZA, unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben (10). Die Dosierung von Golimumab bei der Behandlung der Colitis ulcerosa variiert je nach Körpergewicht der Patienten. Da das Durchschnittsgewicht der deutschen Bevölkerung gemäß Mikrozensus 77,70 kg beträgt (6), wird im vorliegenden Dossier lediglich der Gewichtsbereich <80 kg abgebildet. Bei einem Körpergewicht von weniger als 80 kg wird Golimumab s.c. mit einer initialen Dosis von 200 mg verabreicht, gefolgt von 100 mg nach zwei Wochen und einer anschließenden Erhaltungsdosis von 50 mg alle vier Wochen (10). Aufgrund des 4-wöchigen Behandlungsintervalls wird von 13,04 Behandlungen pro Jahr ausgegangen; im Induktionsjahr kommt hier jeweils eine weitere initiale Dosis in Woche 0 und 2 hinzu, wodurch sich 14,54 Behandlungen ergeben.

Infliximab (z. B. Inflectra® bzw. Remsima®)

Infliximab ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und 6-MP oder AZA, unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben (11, 12). Infliximab liegt in zwei Darreichungsformen mit unterschiedlichen Behandlungsmodi vor, welche in unterschiedlich hohen Jahrestherapiekosten resultieren.

Zur Behandlung der Colitis ulcerosa wird Infliximab (z. B. Inflectra®) in einer Dosierung von 5 mg/kg Körpergewicht als intravenöse (i.v.) Infusion verabreicht, gefolgt von weiteren Infusionen mit 5 mg/kg zwei und sechs Wochen nach der ersten Infusion sowie danach alle acht Wochen (12). Im Induktionsjahr fallen somit 8,77 Behandlungen an; in der Erhaltungstherapie wird aufgrund des 8-wöchigen Behandlungsintervalls von 6,52 Behandlungen pro Jahr ausgegangen.

Darüber hinaus kann Infliximab (z. B. Remsima®) auch mittels Fertigspritze oder -pen in einer Dosierung von 120 mg s.c. appliziert werden, sofern der behandelnde Arzt dies nach entsprechender Einweisung des Patienten oder von dessen Pflegeperson in die Technik für angemessen hält (13). Die Induktionsbehandlung erfolgt zuvor auch hier über zwei Infusionen i.v. à 5 mg/kg Infliximab, die im Abstand von zwei Wochen gegeben werden. Vier Wochen nach der letzten Verabreichung von Infliximab als Infusion erfolgt die Erhaltungstherapie über s.c. Injektionen alle zwei Wochen. In diesem Behandlungsmodus fallen folglich im Induktionsjahr sowie in den Folgejahren 26,07 Behandlungen pro Jahr an, wobei im Induktionsjahr die ersten beiden Dosen i.v. verabreicht werden.

Ozanimod (Zeposia®)

Ozanimod (Zeposia®) ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese(s) nicht vertragen

haben (14). Zur Behandlung der Colitis ulcerosa wird die Dosis in der Induktionsphase von Tag 1-7 kontinuierlich gesteigert (0,23 mg einmal täglich an Tag 1-4, 0,46 mg einmal täglich an Tag 5-7), ab Tag 8 beträgt die empfohlene Dosis 0,92 mg Ozanimod in Form von Hartkapseln einmal täglich (14). Die Behandlung erfolgt kontinuierlich, daher wird von 365 Behandlungen pro Patient pro Jahr im Induktionsjahr sowie in den Folgejahren ausgegangen.

Tofacitinib (Xeljanz®)

Tofacitinib (Xeljanz®) ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben (15). Die empfohlene Dosierung von Tofacitinib bei der Behandlung der Colitis ulcerosa beträgt in der Induktionsphase zweimal täglich 10 mg oral als Filmtablette über einen Zeitraum von mindestens acht Wochen (15). In der Erhaltungsphase werden 5 mg oral zweimal täglich empfohlen (15). Die Behandlung erfolgt kontinuierlich, daher wird von 730 Behandlungen (jeweils bestehend aus einer Einnahme von 10 mg [Induktion] bzw. 5 mg [Erhaltung] Tofacitinib zweimal täglich) an 365 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr ausgegangen.

Ustekinumab (Stelara®)

Ustekinumab (Stelara®) ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen (16, 17). Die erste Dosis Ustekinumab wird i.v. verabreicht und beträgt bei durchschnittlichen³ Patienten mit einem Körpergewicht von >55 kg bis ≤85 kg 390 mg. Acht Wochen nach dieser intravenösen Gabe soll die erste s.c. Verabreichung von 90 mg Ustekinumab erfolgen. Anschließend wird eine Dosierung alle zwölf Wochen empfohlen (16, 17). Somit wird von 5,68 Behandlungen pro Patient pro Jahr im Induktionsjahr sowie 4,34 Behandlungen in den Folgejahren ausgegangen.

Vedolizumab (Entyvio®)

Vedolizumab (Entyvio®) ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der TNF- α -Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen (18, 19). Zur Behandlung der Colitis ulcerosa existieren zwei verschiedene Darreichungsformen mit unterschiedlichen Behandlungsmodi, welche in unterschiedlichen Jahrestherapiekosten resultieren.

In der Induktionsphase kann Vedolizumab (Entyvio®) als Infusion i.v. in einer Dosierung von 300 mg verabreicht werden. Dies wird zwei und sechs Wochen nach der Erstinfusion und im

³ Das Durchschnittsgewicht beträgt laut aktuellem Mikrozensus 77,70 kg (6).

Anschluss daran alle acht Wochen wiederholt (19). Im Induktionsjahr fallen somit 8,77 Behandlungen an; in der Erhaltungstherapie wird aufgrund des 8-wöchigen Behandlungsintervalls von 6,52 Behandlungen pro Jahr ausgegangen.

Außerdem kann die Erhaltungstherapie mit Vedolizumab (Entyvio®) nach mindestens zwei i.v. Infusionen auch s.c. erfolgen, sofern der behandelnde Arzt dies nach entsprechender Einweisung des Patienten oder dessen Pflegeperson für angemessen hält (18). Die erste Gabe von 108 mg s.c. mittels Fertigspritze/-pen sollte anstelle der nächsten geplanten i.v. Dosis und danach alle zwei Wochen verabreicht werden. In diesem Behandlungsmodus ergeben sich bei frühestmöglicher Umstellung im Induktionsjahr 26,07 Behandlungen pro Jahr sowie 26,07 Behandlungen pro Jahr in der Erhaltungstherapie.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 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 3-19). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: 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			
Mirikizumab <i>Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung + Injektionslösung im Fertigpen oder in einer Fertigspritze</i>	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11	I.v. Induktionsdosis von 1*300 mg in Woche 0, 4, 8, danach s.c. alle 4 Wochen 1*200 mg kontinuierlich	Induktionsjahr: 14,04 Folgejahre: 13,04
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Adalimumab <i>Injektionslösung im Fertigpen oder in einer Fertigspritze</i>	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11	Induktionsdosis von 1*160 mg in Woche 0 und 1*80 mg in Woche 2, danach 1*40 mg alle 2 Wochen kontinuierlich	Induktionsjahr: 27,07 Folgejahre: 26,07
Filgotinib <i>Filmtabletten</i>	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11	1*täglich 200 mg kontinuierlich	Induktionsjahr: 365 Folgejahre: 365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Golimumab ^a <i>Injektionslösung im Fertigpen oder in einer Fertigspritze</i>	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11	Induktionsdosis von 1*200 mg in Woche 0 und 1*100 mg in Woche 2, danach 1*50 mg alle 4 Wochen kontinuierlich	Induktionsjahr: 14,54 Folgejahre: 13,04
Infliximab <i>Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung</i>	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11	1*5 mg/kg in Woche 0, Woche 2 und Woche 6, danach alle 8 Wochen kontinuierlich	Induktionsjahr: 8,77 Folgejahre: 6,52
Infliximab ^b <i>Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung + Injektionslösung im Fertigpen oder in einer Fertigspritze</i>	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11	I.v. Induktionsdosis von 1*5 mg/kg in Woche 0 und Woche 2, nach 4 Wochen s.c. 1*120 mg alle 2 Wochen kontinuierlich	Induktionsjahr: 26,07 Folgejahre: 26,07
Ozanimod <i>Hartkapseln</i>	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11	Induktionsdosis von 1*täglich 0,23 mg von Tag 1-4 und 1*täglich 0,46 mg von Tag 5-7, danach 1*täglich 0,92 mg kontinuierlich	Induktionsjahr: 365 Folgejahre: 365
Tofacitinib <i>Filmtabletten</i>	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11	Induktionsdosis von 10 mg 2*täglich für 8 Wochen, danach 2*täglich 5 mg kontinuierlich	Induktionsjahr: 365 Folgejahre: 365
Ustekinumab <i>Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung + Injektionslösung in einer Fertigspritze</i>	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11	I.v. Induktionsdosis von 1*390 mg in Woche 0 und s.c. 1*90 mg in Woche 8, danach s.c. 90 mg alle 12 Wochen kontinuierlich	Induktionsjahr: 5,68 Folgejahre: 4,34
Vedolizumab <i>Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung</i>	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11	1*300 mg in Woche 0, Woche 2 und Woche 6, danach alle 8 Wochen kontinuierlich	Induktionsjahr: 8,77 Folgejahre: 6,52

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Vedolizumab ^b <i>Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung + Injektionslösung im Fertigpen oder in einer Fertigspritze</i>	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11	I.v. Induktionsdosis von 1*300 mg in Woche 0 und Woche 2, danach s.c. 1*108 mg in Woche 6 sowie alle 2 Wochen kontinuierlich	Induktionsjahr: 26,07 Folgejahre: 26,07
<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>a: Ausgehend vom Durchschnittsgewicht der deutschen Bevölkerung von 77,7 kg, wird für Golimumab lediglich der Gewichtsereich <80 kg abgebildet. Patienten, die über 80 kg wiegen, erhalten die zweifache Dosis.</p> <p>b: Im Induktionsjahr erfolgt hier die frühestmögliche Umstellung der Therapie von i.v. auf s.c.</p> <p>i.v.: Intravenös; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; 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 3-21 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.

Kalkulationsgrundlagen zur Berechnung des Verbrauchs

Die Kalkulation des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel und die jeweilige ZVT erfolgte auf Basis der offiziellen Angaben zur Dosierung in den Fachinformationen der berücksichtigten Arzneimittel und den mittels Therapiedauer abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient und Jahr. Die Fachinformationen einiger der dargestellten ZVT sehen die Möglichkeit für patientenindividuelle Anpassungen von Dosierung oder Behandlungsfrequenz vor. Diese werden in Abschnitt 3.3.6 adressiert. Auf Basis einer durch die Lilly Deutschland GmbH in Auftrag gegebenen Analyse von Versorgungsdaten durch die WIG2 GmbH, in der diese Frequenz-/Dosisescalationen quantifiziert wurden, werden im Folgenden zusätzlich eskalierte Szenarien dargestellt (5).

Tabelle 3-21: 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 nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Mirikizumab ^a <i>Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung + Injektionslösung im Fertigpen oder in einer Fertigspritze</i>	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11 laut <u>Fachinformation</u>	Induktionsjahr: 14,04 Folgejahre: 13,04	Induktionsdosis: 300 mg Erhaltungsdosis: 200 mg	Induktionsjahr: 3.108 mg Folgejahre: 2.608 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Adalimumab <i>Injektionslösung im Fertigpen oder in einer Fertigspritze</i>	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11 laut <u>Fachinformation</u>	Induktionsjahr: 27,07 Folgejahre: 26,07	Induktionsdosis: 160 mg+80 mg Erhaltungsdosis: 40 mg	Induktionsjahr: 1.242,80 mg Folgejahre: 1.042,80 mg
	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11 laut <u>Versorgungsdaten</u>	Induktionsjahr: $\geq 27,07$ Folgejahre: $\geq 26,07$	Erhaltungsdosis: ≥ 40 mg	Induktionsjahr: 1.472,58 mg Folgejahre: 1.281,74 mg
	Teilpopulation A gemäß Tabelle 3-11 laut <u>Versorgungsdaten</u>	Induktionsjahr: $\geq 27,07$ Folgejahre: $\geq 26,07$	Erhaltungsdosis: ≥ 40 mg	Induktionsjahr: 1.425,47 mg Folgejahre: 1.232,76 mg
	Teilpopulation B gemäß Tabelle 3-11 laut <u>Versorgungsdaten</u>	Induktionsjahr: $\geq 27,07$ Folgejahre: $\geq 26,07$	Erhaltungsdosis: ≥ 40 mg	Induktionsjahr: 1.619,92 mg Folgejahre: 1.434,97 mg
Filgotinib <i>Filmtabletten</i>	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11 laut <u>Fachinformation</u>	365	200 mg	Induktionsjahr: 73.000 mg Folgejahre: 73.000 mg

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 nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Golimumab ^b <i>Injektionslösung im Fertigen oder in einer Fertigspritze</i>	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11 laut <u>Fachinformation</u>	Induktionsjahr: 14,54 Folgejahre: 13,04	Induktionsdosis: 200 mg (Initialdosis Woche 0), 100 mg (Woche 2) Erhaltungsdosis: 50 mg	Induktionsjahr: 927,00 mg Folgejahre: 652,00 mg
	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11 laut <u>Versorgungsdaten</u>	Induktionsjahr: ≥14,54 Folgejahre: ≥13,04	Erhaltungsdosis: ≥50 mg	Induktionsjahr: 1.057,09 mg Folgejahre: 787,27 mg
	Teilpopulation A gemäß Tabelle 3-11 laut <u>Versorgungsdaten</u>	Induktionsjahr: ≥14,54 Folgejahre: ≥13,04	Erhaltungsdosis: ≥50 mg	Induktionsjahr: 1.026,39 mg Folgejahre: 755,35 mg
	Teilpopulation B gemäß Tabelle 3-11 laut <u>Versorgungsdaten</u>	Induktionsjahr: ≥14,54 Folgejahre: ≥13,04	Erhaltungsdosis: ≥50 mg	Induktionsjahr: 1.101,55 mg Folgejahre: 833,51 mg
Infliximab ^c <i>Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung</i>	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11 laut <u>Fachinformation</u>	Induktionsjahr: 8,77 Folgejahre: 6,52	400 mg	Induktionsjahr: 3.508,00 mg Folgejahre: 2.608,00 mg
	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11 laut <u>Versorgungsdaten</u>	Induktionsjahr: ≥8,77 Folgejahre: ≥6,52	400 mg	Induktionsjahr: 4.369,63 mg Folgejahre: 3.581,63 mg
	Teilpopulation A gemäß Tabelle 3-11 laut <u>Versorgungsdaten</u>	Induktionsjahr: ≥8,77 Folgejahre: ≥6,52	400 mg	Induktionsjahr: 4.306,74 mg Folgejahre: 3.510,56 mg
	Teilpopulation B gemäß Tabelle 3-11 laut <u>Versorgungsdaten</u>	Induktionsjahr: ≥8,77 Folgejahre: ≥6,52	400 mg	Induktionsjahr: 4.545,75 mg Folgejahre: 3.780,64 mg

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 nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Infliximab ^{c, d} <i>Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung + Injektionslösung im Fertigen oder in einer Fertigspritze</i>	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11 laut <u>Fachinformation</u>	26,07	Induktionsdosis: 400 mg in Woche 0 und Woche 2 Erhaltungsdosis: 120 mg	Induktionsjahr: 3.688,40 mg ^c Folgejahre: 3.128,40 mg
	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11 laut <u>Versorgungsdaten</u>	≥26,07	≥120 mg	Induktionsjahr: 4.766,71 mg ^c Folgejahre: 4.296,31 mg
	Teilpopulation A gemäß Tabelle 3-11 laut <u>Versorgungsdaten</u>	≥26,07	≥120 mg	Induktionsjahr: 4.688,00 mg ^c Folgejahre: 4.211,05 mg
	Teilpopulation B gemäß Tabelle 3-11 laut <u>Versorgungsdaten</u>	≥26,07	≥120 mg	Induktionsjahr: 4.987,11 mg ^c Folgejahre: 4.535,02 mg
Ozanimod <i>Hartkapseln</i>	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11 laut <u>Fachinformation</u>	365	Induktionsdosis: 0,23 mg (Tag 1-4) 0,46 mg (Tag 5-7) Erhaltungsdosis: 0,92 mg	Induktionsjahr: 331,66 mg Folgejahre: 335,80 mg
Tofacitinib <i>Filmtabletten</i>	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11 laut <u>Fachinformation</u>	365	Induktionsdosis: 2*10 mg Erhaltungsdosis: 2*5 mg	Induktionsjahr: 4.210,00 mg Folgejahre: 3.650,00 mg
	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11 laut <u>Versorgungsdaten</u>	365	Erhaltungsdosis: ≥2*5 mg	Induktionsjahr: 5.255,56 mg Folgejahre: 4.885,05 mg

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 nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	Teilpopulation A gemäß Tabelle 3-11 laut <u>Versorgungsdaten</u>	365	Erhaltungsdosis: $\geq 2 \cdot 5$ mg	Induktionsjahr: 4.681,54 mg Folgejahre: 4.206,99 mg
	Teilpopulation B gemäß Tabelle 3-11 laut <u>Versorgungsdaten</u>	365	Erhaltungsdosis: $\geq 2 \cdot 5$ mg	Induktionsjahr: 5.481,69 mg Folgejahre: 5.152,16 mg
Ustekinumab ^{b,e} <i>Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung + Injektionslösung in einer Fertigspritze</i>	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11 laut <u>Fachinformation</u>	Induktionsjahr: 5,68 Folgejahre: 4,34	Induktionsdosis: 390 mg Erhaltungsdosis: 90 mg	Induktionsjahr: 811,20 mg Folgejahre: 390,60 mg
	Gesamte Zielpopulation gemäß <u>Versorgungsdaten</u>	Induktionsjahr: $\geq 5,68$ Folgejahre: $\geq 4,34$	Induktionsdosis: ≥ 390 mg Erhaltungsdosis: ≥ 90 mg	Induktionsjahr: 1.087,99 mg Folgejahre: 647,28 mg
	Teilpopulation B gemäß Tabelle 3-11 laut <u>Versorgungsdaten</u>	Induktionsjahr: $\geq 5,68$ Folgejahre: $\geq 4,34$	Induktionsdosis: ≥ 390 mg Erhaltungsdosis: ≥ 90 mg	Induktionsjahr: 1.093,56 mg Folgejahre: 652,45 mg
Vedolizumab <i>Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung</i>	Gesamte Zielpopulation gemäß <u>Fachinformation</u>	Induktionsjahr: 8,77 Folgejahre: 6,52	300 mg	Induktionsjahr: 2.631 mg Folgejahre: 1.956 mg
	Gesamte Zielpopulation gemäß <u>Versorgungsdaten</u>	Induktionsjahr: $\geq 8,77$ Folgejahre: $\geq 6,52$	≥ 300 mg	Induktionsjahr: 2.955,83 mg Folgejahre: 2.323,06 mg
	Teilpopulation A gemäß Tabelle 3-11 laut <u>Versorgungsdaten</u>	Induktionsjahr: $\geq 8,77$ Folgejahre: $\geq 6,52$	≥ 300 mg	Induktionsjahr: 2.877,19 mg Folgejahre: 2.234,19 mg

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 nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	Teilpopulation B gemäß Tabelle 3-11 laut <u>Versorgungsdaten</u>	Induktionsjahr: $\geq 8,77$ Folgejahre: $\geq 6,52$	≥ 300 mg	Induktionsjahr: 3.021,01 mg Folgejahre: 2.396,71 mg
Vedolizumab ^d <i>Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung + Injektionslösung im Fertigpen oder in einer Fertigspritze</i>	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11 laut <u>Fachinformation</u>	26,07	Induktionsdosis: 300 mg in Woche 0 und Woche 2 Erhaltungsdosis: 108 mg	Induktionsjahr: 3.199,56 mg ^c Folgejahre: 2.815,56 mg
	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11 laut <u>Versorgungsdaten</u>	$\geq 26,07$	≥ 108 mg	Induktionsjahr: 3.687,38 mg ^c Folgejahre: 3.343,92 mg
	Teilpopulation A gemäß Tabelle 3-11 laut <u>Versorgungsdaten</u>	$\geq 26,07$	≥ 108 mg	Induktionsjahr: 3.569,29 mg ^c Folgejahre: 3.216,01 mg
	Teilpopulation B gemäß Tabelle 3-11 laut <u>Versorgungsdaten</u>	$\geq 26,07$	≥ 108 mg	Induktionsjahr: 3.785,27 mg ^c Folgejahre: 3.449,94 mg
<p>a: Für Patienten, die unter Mirikizumab das Ansprechen verlieren, besteht die Möglichkeit einer i.v. Reinduktion. Für Patienten, die initial nach 12 Wochen Induktionstherapie kein Ansprechen erreichen, kann zudem die i.v. Induktionsphase um drei weitere Infusionen verlängert werden. Die arzneimittelbedingten Kosten für eine i.v. Gabe von 300 mg Mirikizumab sind identisch zu denen einer s.c. Gabe von 200 mg.</p> <p>b: Es erfolgt für Golimumab und Ustekinumab keine Darstellung des Behandlungsmodus bei einem Gewicht über 80 kg (Erhaltungsdosis Golimumab: 100 mg anstatt 50 mg) bzw. 85 kg (Induktionsdosis Ustekinumab: 520 mg anstatt 390 mg).</p> <p>c: Für die Behandlung mittels individueller Dosierung anhand des Körpergewichts bei Infliximab wird das gemäß aktuellem Mikrozensus durchschnittliche Körpergewicht der deutschen Gesamtbevölkerung von 77,70 kg angenommen (6) und analog zur Vorgehensweise des G-BA der Verwurf berücksichtigt (20).</p> <p>d: Im Induktionsjahr erfolgt hier die frühestmögliche Umstellung der Therapie von i.v. auf s.c.</p> <p>e: Aufgrund unzureichender Datenlage wird für Ustekinumab keine Dosis Eskalation der Teilpopulation A dargestellt.</p> <p>i.v.: Intravenös; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; s.c.: Subkutan</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 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).

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch

Mirikizumab

Die empfohlene Dosierung für erwachsene Colitis ulcerosa-Patienten beträgt laut Fachinformation nach der Induktionsbehandlung 200 mg Mirikizumab s.c. alle vier Wochen (7). Die Induktionsbehandlung besteht aus jeweils einer i.v. Infusion von 300 mg Mirikizumab in den Wochen 0, 4 und 8 (7). In der Erhaltungsphase ergibt sich somit bei einer Therapiedauer von 13,04 Behandlungstagen pro Jahr ein Durchschnittsverbrauch pro Patient pro Jahr von $200 \text{ mg} \cdot 13,04 = 2.608 \text{ mg}$. Im Induktionsjahr fallen Gaben von 300 mg in den Wochen 0, 4 und 8 sowie 200 mg alle vier Wochen ab Woche 12 an. Folglich ergibt sich im Induktionsjahr ein Jahresverbrauch von $3 \cdot 300 \text{ mg} + 11,04 \cdot 200 \text{ mg} = 3.108 \text{ mg}$.

Adalimumab

Die empfohlene Dosierung für erwachsene Colitis ulcerosa-Patienten beträgt laut Fachinformation nach der Induktionsbehandlung 40 mg Adalimumab s.c. jede zweite Woche (8). Die Induktionsbehandlung selbst besteht aus einer Injektion von 160 mg in Woche 0 und 80 mg in Woche 2 (8). In der Erhaltungsphase ergibt sich somit bei einer Therapiedauer von 26,07 Behandlungstagen pro Jahr ein Durchschnittsverbrauch pro Patient pro Jahr von $40 \text{ mg} \cdot 26,07 = 1.042,80 \text{ mg}$. Im Induktionsjahr kommen die Dosis von 160 mg in Woche 0 sowie die Dosis von 80 mg in Woche 2 hinzu. Erst ab Woche 4 werden 40 mg verabreicht; folglich ergibt sich im Induktionsjahr laut Fachinformation ein Jahresverbrauch von $1 \cdot 160 \text{ mg} + 1 \cdot 80 \text{ mg} + 25,07 \cdot 40 \text{ mg} = 1.242,80 \text{ mg}$.

Im Versorgungsalltag beträgt der Jahresverbrauch aller Colitis ulcerosa-Patienten (gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11) in der Analyse der WIG2 GmbH ca. 123% der laut Fachinformation vorgesehenen Erhaltungsdosis und liegt damit bei 1.472,58 mg im Induktionsjahr und 1.281,74 mg in den Folgejahren. Für Patienten der Teilpopulation A beträgt die Eskalation ca. 118% (Induktionsjahr: 1.425,47 mg; Folgejahre: 1.232,76 mg), während für Patienten der Teilpopulation B eine Erhöhung der Dosis/Frequenz auf ca. 138% (Induktionsjahr: 1.619,92 mg; Folgejahre: 1.434,97 mg) erfolgt (5).

Filgotinib

Die empfohlene Dosierung für erwachsene Colitis ulcerosa-Patienten beträgt laut Fachinformation für Induktionsbehandlung und Erhaltungstherapie 200 mg einmal täglich (9), wodurch sich für Induktions- und Erhaltungstherapie ein Jahresdurchschnittsverbrauch von $1 \cdot 200 \text{ mg} \cdot 365 = 73.000 \text{ mg}$ ergibt.

Für Filgotinib ist eine mögliche Erhöhung der Frequenz/Dosierung laut Fachinformation nicht vorgesehen.

Golimumab

Die empfohlene Dosis bei der Behandlung der Colitis ulcerosa variiert je nach Körpergewicht der Patienten. Entsprechend dem deutschen Durchschnittsgewicht von 77,70 kg erhalten Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 80 kg Golimumab mit einer initialen Dosis von 200 mg, gefolgt von 100 mg nach zwei Wochen und einer anschließenden Erhaltungsdosis von 50 mg alle vier Wochen (10). Somit ergibt sich im Induktionsjahr ein Verbrauch von $200\text{ mg}+100\text{ mg}+12,54*50\text{ mg}=927,00\text{ mg}$. In den Folgejahren, in denen lediglich die Erhaltungstherapie anfällt, ergibt sich ein Verbrauch von $13,04*50\text{ mg}=652,00\text{ mg}$.

Der Jahresverbrauch aller Colitis ulcerosa-Patienten (gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11) beträgt im Versorgungsalltag laut der Analyse der WIG2 GmbH ca. 121% der gemäß Fachinformation vorgesehenen Erhaltungsdosis und liegt damit bei 1.057,09 mg im Induktionsjahr und 787,27 mg in den Folgejahren. Für Patienten der Teilpopulation A beträgt die Eskalation ca. 116% (Induktionsjahr: 1.026,39 mg; Folgejahre: 755,35 mg), während für Patienten der Teilpopulation B eine Erhöhung der Dosis/Frequenz auf ca. 128% (Induktionsjahr: 1.101,55 mg; Folgejahre: 833,51 mg) erfolgt (5).

Infliximab

Die gemäß Fachinformation empfohlene Dosierung im Induktionsjahr beträgt 5 mg Infliximab pro kg Körpergewicht als Infusion i.v. zu Beginn der Therapie, nach zwei und sechs Wochen, und danach alle acht Wochen (11). Die Induktionsdosen entfallen in den Folgejahren, es werden somit 5 mg/kg im Abstand von acht Wochen intravenös verabreicht (11). Folglich ergeben sich im Induktionsjahr 8,77 sowie in den Folgejahren 6,52 Behandlungstage pro Jahr.

In den Tragenden Gründen zu Ozanimod (20) sowie in der Nutzenbewertung zu Vedolizumab (21) wurden von G-BA und IQWiG zur Berechnung des Durchschnittsverbrauchs das im aktuellen Mikrozensus ermittelte Durchschnittsgewicht der Gesamtbevölkerung herangezogen und anschließend der Verwurf berücksichtigt. Dieses beträgt 77,70 kg (6) wodurch sich pro Behandlung eine Dosierung von $5\text{ mg}*77,70\text{ kg}=388,50\text{ mg}$ ergibt. Zur Berechnung des Verbrauchs wurde analog zum Beschluss von Ozanimod der Verwurf berücksichtigt, wodurch sich ein Durchschnittsverbrauch von $4*100\text{ mg}=400\text{ mg}$ ergibt (20).

Ein Wechsel von einer intravenös auf eine subkutan erfolgende Infliximab-Therapie per Fertigpen ist nach ärztlicher Maßgabe in Einzelfällen möglich. Da dies jedoch nicht alle Patienten einschließt, werden die gesamt i.v. erfolgende Behandlung sowie der Wechsel auf die subkutane Gabe gemäß Fachinformation getrennt dargestellt. Somit ergibt sich bei rein intravenöser Gabe ein Jahresverbrauch von $8,77*400\text{ mg}=3.508,00\text{ mg}$ im Induktionsjahr sowie von $6,52*400\text{ mg}=2.608,00\text{ mg}$ im Erhaltungsjahr.

Beim frühestmöglichen Wechsel auf die s.c. Gabe (entsprechend $2*i.v.$ sowie $24,07*s.c.$) ergibt sich im Induktionsjahr ein Jahresverbrauch von $2*400\text{ mg}+24,07*120\text{ mg}=3.688,40\text{ mg}$. Im Folgejahr ergibt sich ein Jahresverbrauch von $26,07*120\text{ mg}=3.128,40\text{ mg}$.

Im Versorgungsalltag beträgt der Jahresverbrauch aller Colitis ulcerosa-Patienten (gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11) in der Analyse der WIG2 GmbH ca. 137% der laut

Fachinformation vorgesehenen Erhaltungsdosis und liegt damit bei 4.369,63 mg im Induktionsjahr und 3.581,63 mg in den Folgejahren für die intravenöse Verabreichungsform. Für die subkutane Gabe beträgt die Jahresdosis 4.766,71 mg im Induktionsjahr und 4.296,31 mg in den Folgejahren. Für Patienten der Teilpopulation A beträgt die Eskalation ca. 135% (Induktionsjahr: 4.306,74 mg i.v./4.688,00 mg s.c.; Folgejahre: 3.510,56 mg i.v./4.211,05 mg s.c.), während für Patienten der Teilpopulation B eine Erhöhung der Dosis/Frequenz auf ca. 145% (Induktionsjahr: 4.545,75 mg i.v./4.987,11 mg s.c.; Folgejahre: 3.780,64 mg i.v./4.535,02 mg s.c.) erfolgt (5).

Ozanimod

Die Gabe von Ozanimod erfolgt gemäß Fachinformation einmal täglich, wodurch sich 365 Behandlungstage ergeben. Zur Therapieeinleitung ist von Tag 1-7 ein Dosissteigerungsschema anzuwenden (14). Zu Beginn werden von Tag 1-4 einmal täglich 0,23 mg Ozanimod verabreicht, gefolgt von 0,46 mg zwischen Tag 5 und Tag 7. Nach der 7-tägigen Dosissteigerung beträgt die Dosis 0,92 mg einmal täglich, beginnend mit Tag 8 (20). Somit ergibt sich für das Induktionsjahr ein Verbrauch von $4 \cdot 0,23 \text{ mg} + 3 \cdot 0,46 \text{ mg} + 358 \cdot 0,92 \text{ mg} = 331,66 \text{ mg}$ pro Jahr sowie für die Folgejahre ein Verbrauch von $0,92 \text{ mg} \cdot 365 = 335,80 \text{ mg}$ pro Jahr.

Für Ozanimod ist eine mögliche Erhöhung der Frequenz/Dosierung laut Fachinformation nicht vorgesehen.

Tofacitinib

Für die Erhaltungsphase der Therapie wird gemäß Fachinformation eine tägliche Dosis von zwei Tabletten à 5 mg Tofacitinib empfohlen (15). In der Induktionsphase beträgt die empfohlene Dosis zur Einleitung der Therapie zweimal täglich 10 mg oral über einen Zeitraum von acht Wochen. Somit ergibt sich in der 56-tägigen Induktionsphase (8 Wochen \cdot 7 Tage = 56 Tage) ein Verbrauch von $2 \cdot 10 \text{ mg} \cdot 56 = 1.120 \text{ mg}$. In den nachfolgenden 309 Tagen der Erhaltungsphase beträgt der Verbrauch $2 \cdot 5 \text{ mg} \cdot 309 = 3.090 \text{ mg}$, wodurch im Induktionsjahr ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 4.210,00 mg entsteht. In den Folgejahren entfällt die Induktionsphase, wodurch sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von $2 \cdot 5 \text{ mg} \cdot 365 = 3.650,00 \text{ mg}$ ergibt.

Der Jahresverbrauch aller Colitis ulcerosa-Patienten (gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11) beträgt im Versorgungsalltag laut der Analyse der WIG2 GmbH ca. 134% der gemäß Fachinformation vorgesehenen Erhaltungsdosis und liegt damit bei 5.255,56 mg im Induktionsjahr und 4.885,05 mg in den Folgejahren. Für Patienten der Teilpopulation A beträgt die Eskalation ca. 115% (Induktionsjahr: 4.681,54 mg; Folgejahre: 4.206,99 mg), während für Patienten der Teilpopulation B eine Erhöhung der Dosis/Frequenz auf ca. 141% (Induktionsjahr: 5.481,69 mg; Folgejahre: 5.152,16 mg) erfolgt (5).

Ustekinumab

Gemäß Fachinformation erfolgt die erste Gabe von Ustekinumab als intravenöse Infusion à 130 mg gewichtsabhängig. Unter Annahme des deutschen Durchschnittsgewichts gemäß

Mikrozensus von 77,70 kg fallen gemäß Fachinformation zwischen >55 kg bis ≤ 85 kg zur Induktion 390 mg Ustekinumab (drei Flaschen à 130 mg) an. Acht Wochen nach der intravenösen Dosis erfolgt die erste s.c. Verabreichung von 90 mg Ustekinumab, anschließend wird als Erhaltungstherapie eine Dosierung alle zwölf Wochen empfohlen (16). In der Induktionstherapie ergeben sich $390 \text{ mg} + 4,68 \cdot 90 \text{ mg} = 811,20 \text{ mg}$, in der Erhaltungstherapie fallen bei 4,34 Behandlungstagen $4,34 \cdot 90 \text{ mg} = 390,60 \text{ mg}$ an.

Der Jahresverbrauch aller Colitis ulcerosa-Patienten (gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11) beträgt im Versorgungsalltag laut der Analyse der WIG2 GmbH ca. 166% der gemäß Fachinformation vorgesehenen Erhaltungsdosis und liegt damit bei 1.087,99 mg im Induktionsjahr und 647,28 mg in den Folgejahren. Aufgrund unzureichender Datenlage wird auf eine Darstellung der Teilpopulation A verzichtet. Für Patienten der Teilpopulation B beträgt die Eskalation ca. 167% (Induktionsjahr: 1.093,56 mg; Folgejahre: 652,45 mg) (5).

Vedolizumab

Gemäß Fachinformation wird Vedolizumab in der Induktionsphase als Infusion i.v. mit der Dosierung 300 mg verabreicht. Diese Gabe erfolgt zur Einleitung der Behandlung sowie nach zwei und sechs Wochen und danach alle acht Wochen (19). Nach mindestens zwei Infusionen i.v. kann die Therapie mit Vedolizumab auch s.c. erfolgen mit einer empfohlenen Dosierung von 108 mg, verabreicht einmal alle zwei Wochen. In den Folgejahren entfallen die Induktionsdosen (19). Demnach ergeben sich pro Jahr 8,77 Behandlungstage im ersten Jahr und 6,52 Behandlungstage in den Folgejahren bei rein i.v. Verabreichung. Bei frühestmöglicher Umstellung auf eine s.c. Gabe fallen im Induktionsjahr und in den Folgejahren jeweils 26,07 Behandlungstage pro Jahr an.

Analog zur Infliximab-Therapie werden die rein i.v. erfolgende Behandlung mit Vedolizumab sowie die Therapie mit frühestmöglichem Wechsel auf s.c. getrennt dargestellt.

Bei der Behandlung mit Vedolizumab i.v. ergibt sich, unter Annahme einer Therapiedauer von 8,77 bzw. 6,52 Behandlungstagen pro Jahr, pro Patient ein Durchschnittsverbrauch von $300 \text{ mg} \cdot 8,77 = 2.631 \text{ mg}$ im Induktionsjahr sowie von $300 \text{ mg} \cdot 6,52 = 1.956 \text{ mg}$ in den Folgejahren.

Sofern nach einer zweimaligen Gabe von Vedolizumab i.v. ($2 \cdot 300 \text{ mg}$) die Therapie s.c. fortgeführt wird, sollte die erste Gabe s.c. anstelle der nächsten geplanten intravenösen Dosis (Woche 6) und danach alle zwei Wochen verabreicht werden. Im Induktionsjahr ergibt sich bei einem frühestmöglichem Wechsel auf die s.c. Gabe ein Jahresverbrauch von $2 \cdot 300 \text{ mg} + 24,07 \cdot 108 \text{ mg} = 3.199,56 \text{ mg}$. Geht man für die Folgejahre von einer ausschließlich s.c. Therapie mit 108 mg Vedolizumab bei 26,07 i.v. Behandlungen aus, ergibt sich pro Patient ein Durchschnittsverbrauch von $108 \text{ mg} \cdot 26,07 = 2.815,56 \text{ mg}$.

Laut Versorgungsdaten beträgt der Jahresverbrauch aller Colitis ulcerosa-Patienten (gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11) in der Analyse der WIG2 GmbH ca. 119% der gemäß Fachinformation vorgesehenen Erhaltungsdosis und liegt damit bei 2.955,83 mg im Induktionsjahr und 2.323,06 mg in den Folgejahren für die intravenöse Verabreichungsform.

Für die subkutane Gabe beträgt die Jahresdosis 3.687,38 mg im Induktionsjahr und 3.343,92 mg in den Folgejahren. Für Patienten der Teilpopulation A beträgt die Eskalation ca. 114% (Induktionsjahr: 2.877,19 mg i.v./3.569,29 mg; Folgejahre: 2.234,19 mg i.v./3.216,01 mg s.c.), während für Patienten der Teilpopulation B eine Erhöhung der Dosis/Frequenz auf ca. 123% (Induktionsjahr: 3.021,01 mg i.v./3.785,27 mg s.c.; Folgejahre: 2.396,71 mg i.v./3.449,94 mg s.c.) erfolgt (5).

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

Geben Sie in Tabelle 3-22 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 3-22: 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		
Mirikizumab	Omvo [®] 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Stück, PZN: 18673426; AVP: 1.664,51 € Omvo [®] 100 mg Injektionslösung in Fertigspritze/-pen, 6 Stück, PZN: 18673490 / 18673478, AVP: 4.878,30€ ^a	1.505,19 € (2,00 € ^c , 157,32 € ^e) 4.404,34 € (2,00 € ^c , 471,96€ ^e)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Adalimumab ^{b; d}	Amgevita [®] 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze/-pen, 6 Stück, PZN: 14269088 / 14270223, AVP: 2.859,17 €	2.857,17 € (2,00 € ^{c; d})

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
Filgotinib	Jyseleca® 200 mg Filmtabletten, 90 Stück, PZN: 16731450, AVP: 3.048,14 €	2.753,36 € (2,00 € ^c , 292,78 € ^e)
Golimumab ^{b, f}	Simponi® 50 mg Injektionslösung in Fertigspritze/ -pen, 3 Stück, PZN: 3297733 / 3297905, AVP: 2.605,92 € Simponi® 100 mg Injektionslösung in Fertigspritze/ -pen, 3 Stück, PZN: 1786534 / 1786586, AVP: 4.810,41 €	2.603,92 € (2,00 € ^c) 4.808,41 € (2,00€ ^c)
Infliximab ^{b, g}	Inflectra® 100 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 5 Stück, PZN: 10315756, AVP: 3.490,53 € Remsima® 120 mg Fertigpen, 6 Stück, PZN: 16505653, AVP: 4.118,41 €	3.488,53 € (2,00 € ^{c, g}) 4.116,41 € (2,00 € ^{c, g})
Ozanimod	Zeposia® 0,92 mg Hartkapseln, 98 Stück, PZN: 16151959, AVP: 6.310,37 €	6.053,30 € (2,00 € ^c , 255,07 € ^e)
Tofacitinib	Xeljanz® 5 mg Filmtabletten, 182 Stück, PZN: 13577882, AVP: 2.982,07 € Xeljanz® 10 mg Filmtabletten, 112 Stück, PZN: 14155700, AVP: 3.656,94 €	2.860,77 € (2,00 € ^c , 119,30 € ^e) 3.508,11 € (2,00 € ^c , 146,83 € ^e)
Ustekinumab	Stelara® 130 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 1 Stück, PZN: 11721837; AVP: 5.446,71 € Stelara® 90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, 1 Stück, PZN: 6435992, AVP: 5.446,71 €	4.917,10 € (2,00 € ^c , 527,61 € ^e) 4.917,10 € (2,00 € ^c , 527,61 € ^e)
Vedolizumab	Entyvio® 300 mg 1*Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats, PZN: 10272001, AVP: 2.532,31 € Entyvio® 108 mg Injektionslösung in Fertigspritze/ -pen, 6 Stück, PZN: 15894523 / 15894598, AVP: 3.769,65 €	2.288,03 € (2,00 € ^c , 242,28 € ^e) 3.404,23 € (2,00 € ^c , 363,42 € ^e)

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
<p>a: Diese Pharmazentralnummer war zum Zeitpunkt der Dossiererstellung nicht in Verkehr gebracht.</p> <p>b: Für die Wirkstoffe Adalimumab, Golimumab und Infliximab wird jeweils ein Festbetrag angesetzt.</p> <p>c: Rabatt nach § 130 Absatz 1 SGB V (Apothekenrabatt, aktuell 2,00 € pro Packung)</p> <p>d: Wenngleich der Wirkstoff Adalimumab nicht mehr unter Patentschutz steht, ist die Rabattregelung des § 130a Absatz 3b SGB V nicht anwendbar. Diese gilt nur für wirkstoffgleiche Bioidenticals, nicht aber für wirkstoffähnliche Biosimilars. In Deutschland sind ausschließlich Biosimilars, nicht aber die für eine Anwendbarkeit der Regelung erforderlichen Bioidenticals vorhanden. § 130a Absatz 3b SGB V ist folglich nicht anwendbar. Die Darstellung eines fiktiven Generikarabatts führt zu unterschätzten Kosten zu Lasten der GKV. Weitere Rabatte sind in der Lauer-Taxe nicht ausgewiesen.</p> <p>e: Rabatt nach § 130a Absatz 1 SGB V (aktuell 12% auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers [APU] für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel)</p> <p>f: Der Wirkstoff Golimumab ist zwar einer Festbetragsgruppe zugeordnet, steht aber noch unter Patentschutz. § 130a Absatz 3b SGB V ist hier nicht anwendbar, da dieser nur für wirkstoffgleiche Moleküle gilt. Die Darstellung eines fiktiven Generikarabatts führt zu unterschätzten Kosten zu Lasten der GKV. Das IQWiG lehnt die Anwendbarkeit des § 130a Absatz 3b SGB V ebenfalls ab, wie es in seiner Nutzenbewertung für Filgotinib (Tabelle 8, Seite 26) unter Bezugnahme auf das Dossier zur Nutzenbewertung (Seite 51) bestätigt (22). Weitere Rabatte sind in der Lauer-Taxe nicht ausgewiesen.</p> <p>g: Der Wirkstoff Infliximab steht nicht mehr unter Patentschutz. In Deutschland sind Biosimilars und Bioidenticals vorhanden und § 130a Absatz 3b SGB V kann für diesen Wirkstoff angewendet werden. Die Darstellung eines fiktiven Generikarabatts würde dennoch zu einer Unterschätzung der Kosten führen, da der Generikarabatt von den Anbietern bereits nach § 130a Absatz 3b SGB V abgelöst wurde. Weitere Rabatte sind in der Lauer-Taxe nicht ausgewiesen.</p> <p>APU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-22 stellen die Apothekenverkaufspreise (Taxe-VK, inkl. 19% Mehrwertsteuer [MwSt.]) zu den patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen sowie die Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte dar. Sofern mehrere Alternativen verfügbar waren, wurde die Packung mit dem aktuell günstigsten Preis pro mg gemäß Taxe-VK der Lauer-Taxe gewählt. Die Preisabfragen für die Therapien erfolgten mit Stand der Lauer-Taxe am 01. April 2023 (23). Parallel- oder Re-Importe wurden nicht berücksichtigt. Sofern Festbeträge vorhanden waren, wurden diese verwendet.

Zu berücksichtigende gesetzliche Rabatte bei der Arzneimittelversorgung sind:

- Apothekenabschlag nach § 130, Absatz 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V
- Herstellerrabatt nach § 130a, Absatz 1 SGB V
- Herstellerrabatt nach § 130a, Absatz 3b SGB V

Die GKV-Kosten ergeben sich, ausgehend vom Apothekenabgabepreis, reduziert um den fixen Apothekenabschlag nach § 130, Absatz 1 SGB V in Höhe von aktuell 2,00 € pro Packung und

reduziert um den Herstellerabschlag nach § 130a, Absatz 1 SGB V in Höhe von aktuell 12% (patentgeschützte Arzneimittel) bzw. nach § 130a, Absatz 3b SGB V in Höhe von aktuell 10% (patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel) auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (APU).

Mirikizumab (Omvoh®)

Mirikizumab liegt in den Darreichungsformen i.v. und s.c. vor, die entsprechend Fachinformation jeweils für die Induktions- bzw. Erhaltungsphase vorgesehen sind. Mirikizumab i.v. ist in der Packungsgröße von einer Durchstechflasche à 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung verfügbar:

Packung mit 1 Durchstechflasche à 300 mg:

1.664,51 €-2,00 €-157,32 €=1.505,19 €

Weiterhin liegt Mirikizumab s.c. in Form einer Injektionslösung in einer Fertigspritze/ -pen à 100 mg vor. Als Fertipen ist Mirikizumab in Packungsgrößen à 2 und 6 Fertigpens verfügbar, als Fertigspritze nur in der Packungsgröße à 6 Fertigspritzen. Da es sich bei der größeren Packung um die wirtschaftlichere Variante handelt wird nachfolgend diese Packungsgröße dargestellt. Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich die folgenden Kosten für die GKV:

Packung mit 6 Fertigspritzen/ -pens à 100 mg:

4.878,30 €-2,00 €-471,96 €=4.404,34 €

Preis pro Injektion: 4.404,34 €/6=734,06 €

Da davon auszugehen ist, dass nach Öffnen einer Packung nicht angebrochene Fertigspritzen/-pens verworfen werden müssen, wird dieser Verwurf bei der Berechnung berücksichtigt.

Adalimumab (z. B. Amgevita®)

Wenngleich der Wirkstoff Adalimumab nicht mehr unter Patentschutz steht, ist die Rabattregelung des § 130a, Absatz 3b SGB V nicht anwendbar. Diese gilt nur für wirkstoffgleiche Bioidenticals, nicht aber für wirkstoffähnliche Biosimilars. In Deutschland sind ausschließlich Biosimilars, nicht aber die für eine Anwendbarkeit der Regelung erforderlichen Bioidenticals vorhanden. § 130a, Absatz 3b SGB V ist folglich nicht anwendbar. Die Darstellung eines fiktiven Generikarabatts führt zu unterschätzten Kosten zu Lasten der GKV. Weitere Rabatte sind in der Lauer-Steuer nicht ausgewiesen. Adalimumab ist in zwei verschiedenen Darreichungsformen, als Injektionslösung in Fertigspritze bzw. -pen, jeweils in der Wirkstärke 40 mg/0,8 mL verfügbar. Nach Abzug des genannten Rabatts ergeben sich für 6 Fertigspritzen oder -pens à 40 mg Adalimumab die folgenden Kosten für die GKV:

Packung mit 6 Fertigspritzen oder -pens à 40 mg:

2.859,17 € (Festbetrag)-2,00 € (Apothekenrabatt)=2.857,17 €

Preis pro Spritze/Pen: 2.857,17 €/6=476,20 €

Filgotinib (Jyseleca®)

Filgotinib wird in Tablettenform in den Packungsgrößen 30 sowie 90 Stück mit einer Wirkstärke von 200 mg angeboten. Die Packung mit 90 Tabletten ist die wirtschaftlichste Packungsgröße und wird daher in der weiteren Berechnung berücksichtigt. Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich für die Packungsgröße à 90 Tabletten die folgenden Kosten für die GKV:

Packung mit 90 Filmtabletten:

3.048,14 € - 2,00 € - 292,78 € = 2.753,36 €

Preis pro Tablette: 2.753,36 € / 90 = 30,59 €

Golimumab (Simponi®)

Der Wirkstoff Golimumab ist zwar einer Festbetragsgruppe zugeordnet, steht aber noch unter Patentschutz. § 130a, Absatz 3b SGB V ist hier nicht anwendbar, da dieser nur für wirkstoffgleiche Moleküle gilt. Die Darstellung eines fiktiven Generikarabatts führt zu unterschätzten Kosten zu Lasten der GKV. Das IQWiG lehnt die Anwendbarkeit des § 130a Absatz 3b SGB V ebenfalls ab, wie es in seiner Nutzenbewertung für Filgotinib (Tabelle 8, Seite 26) unter Bezugnahme auf das Dossier zur Nutzenbewertung (Seite 51) bestätigt (22). Weitere Rabatte sind in der Lauer-Taxe nicht ausgewiesen.

Golimumab wird in der Packungsgröße mit drei Injektionslösungen in Fertigspritze bzw. -pen in den Wirkstärken 50 mg und 100 mg angeboten. Die Dosierung von Golimumab gliedert sich erst in der Erhaltungstherapie nach Gewichtsbereich auf und beträgt 50 mg für Patienten < 80 kg. Die zuvor erfolgende Induktionstherapie beträgt gewichtsunabhängig 200 mg, gefolgt von 100 mg. Da somit beide Injektionsstärken benötigt werden, wird für beide separat jeweils die wirtschaftlichste Packungsgröße ermittelt.

Nach Abzug des genannten Rabatts ergeben sich für eine Packung mit drei Fertigspritzen mit einer Injektionslösung à 50 mg die folgenden Kosten für die GKV:

Packung mit 3 Fertigspritzen à 50 mg:

2.605,92 € - 2,00 € - 0 € = 2.603,92 €

Preis pro Injektion: 2.603,92 € / 3 = 867,97 €

Für eine Packung mit drei Fertigspritzen mit einer Injektionslösung à 100 mg ergeben sich nach Abzug der Rabatte die folgenden Kosten für die GKV:

Packung mit 3 Fertigspritzen à 100 mg:

4.810,41 € - 2,00 € - 0 € = 4.808,41 €

Preis pro Injektion: 4.808,41 € / 3 = 1.602,80 €

Für Injektionen von 50 mg werden 867,97 € angesetzt, für Injektionen von 100 mg 1.602,80 €, da dies die wirtschaftlichere Alternative gegenüber einer ebenfalls möglichen Anwendung von zwei 50 mg-Injektionen (2 * 867,97 € = 1.735,94 €) darstellt.

Infliximab (z. B. Inflectra[®] bzw. Remsima[®])

Der Wirkstoff Infliximab steht nicht mehr unter Patentschutz. In Deutschland sind Biosimilars und Bioidenticals vorhanden und § 130a, Absatz 3b SGB V kann für diesen Wirkstoff angewendet werden. Die Darstellung eines fiktiven Generikarabatts würde dennoch zu einer Unterschätzung der Kosten führen, da der Generikarabatt von den Anbietern bereits nach § 130a, Absatz 3b SGB V abgelöst wurde. Weitere Rabatte sind in der Lauer-Taxe nicht ausgewiesen.

Infliximab liegt in den Darreichungsformen i.v. und s.c. vor, die entsprechend Fachinformation sowohl in der Induktions- als auch in der Erhaltungstherapie kombiniert Anwendung finden können. Mindestens die ersten beiden Gaben in der Induktion müssen i.v. erfolgen, erst dann kann Infliximab gemäß Fachinformation s.c. verabreicht werden, sofern der behandelnde Arzt dies im Einzelfall nach Einweisung für möglich hält. Infliximab i.v. (z. B. Inflectra[®]) ist in der Packungsgröße von fünf Durchstechflaschen à 100 mg Pulver Infliximab zur Herstellung einer Infusionslösung verfügbar.

Packung mit 5 Durchstechflaschen à 100 mg:

3.490,53 € (Festbetrag)-2,00 € = 3.488,53 €

Preis pro Durchstechflasche: 3.488,53 € / 5 = 697,71 €

Für das Durchschnittsgewicht eines erwachsenen Colitis ulcerosa-Patienten wurde das im aktuellen Mikrozensus ermittelte Durchschnittsgewicht der deutschen Gesamtbevölkerung von 77,70 kg herangezogen (Abschnitt 3.3.2). Pro Behandlung pro Patient (5 mg/kg Körpergewicht) ergibt sich somit eine Infusionsdosis von 388,50 mg. Folglich handelt es sich bei einer Packung mit 5*100 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung um die wirtschaftlichste Packungsgröße. Da davon auszugehen ist, dass nach Öffnen einer Packung nicht angebrochene Durchstechflaschen verworfen werden müssen, wird unter Berücksichtigung dieses Verwurfs bei Durchstechflaschen auf ganze Flaschen aufgerundet.

Neben der oben aufgeführten i.v. Darreichungsform liegt Infliximab (Remsima[®]) auch für die s.c. Anwendung in zwei verschiedenen Darreichungsformen, als Injektionslösung in Fertigspritze bzw. -pen, jeweils in der Wirkstärke 120 mg in der Packungsgröße mit zwei bzw. sechs Fertigspritzen bzw. -pens vor. Da davon auszugehen ist, dass nach Öffnen einer Packung nicht angebrochene Fertigspritzen/Pens nicht verworfen werden müssen, handelt sich bei der Packungsgröße von sechs Fertigspritzen/-pens um die wirtschaftlichere Packungsgröße.

Nach Abzug des genannten Rabatts ergeben sich für Fertigspritzen oder -pens à 120 mg Infliximab die folgenden Kosten für die GKV:

Packung mit 6 Fertigspritzen oder -pens à 120 mg:

4.118,41 € - 2,00 € = 4.116,41 €

Preis pro Spritze/Pen: 4.116,41 € / 6 = 686,07 €

Da davon auszugehen ist, dass nach Öffnen einer Packung nicht angebrochene Fertigspritzen/-pens verworfen werden müssen, wird dieser Verwurf bei der Berechnung

berücksichtigt. Es handelt sich somit bei der Packungsgröße von sechs Fertigspritzen/-pens um die wirtschaftlichere Packungsgröße.

Bei der s.c. Verabreichung handelt es sich um die wirtschaftlichere Variante. Hier liegt der Preis pro Fertigspritze/Pen bei 686,07 €, verglichen mit den 697,71 € pro Durchstechflasche. Da jedoch nicht davon auszugehen ist, dass die Umstellung der Therapie auf s.c. nach ärztlicher Maßgabe für alle Patienten erfolgen kann, werden nachfolgend beide Therapieschemata gesondert aufgeführt.

Ozanimod (Zeposia®)

Ozanimod liegt in Form von Hartkapseln in den Packungsgrößen 28 sowie 98 Stück mit einer Wirkstärke von 0,92 mg vor. Bei der Packungsgröße mit 98 Hartkapseln handelt es sich um die wirtschaftlichere Variante, diese wird daher jeweils in der weiteren Berechnung berücksichtigt. Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich für die Packungsgröße à 98 Tabletten die folgenden Kosten für die GKV:

Packung mit 98 Hartkapseln:

6.310,37 € - 2,00 € - 255,07 € = 6.053,30 €

Preis pro Hartkapsel: 6.053,30 € / 98 = 61,77 €

Tofacitinib (Xeljanz®)

Tofacitinib liegt in Form von Filmtabletten in den Packungsgrößen 56 sowie 182 Stück mit einer Wirkstärke von jeweils 5 mg vor. In der Wirkstärke von 10 mg sind Packungsgrößen mit 112 und 182 Filmtabletten verfügbar. Da in der Induktionsphase von Tofacitinib laut Fachinformation genau 112 Filmtabletten benötigt werden, handelt es sich hierbei um die wirtschaftlichste Packungsgröße. Für die Erhaltungsphase stellt die Packungsgröße mit 182 Filmtabletten die wirtschaftlichste Variante dar. Diese werden daher jeweils in der weiteren Berechnung berücksichtigt. Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich für die verschiedenen Packungsgrößen die folgenden Kosten für die GKV:

Packung mit 182 Filmtabletten à 5 mg:

2.982,07 € - 2,00 € - 119,30 € = 2.860,77 €

Preis pro Tablette: 2.860,77 € / 182 = 15,72 €

Packung mit 112 Filmtabletten à 10 mg:

3.656,94 € - 2,00 € - 146,83 € = 3.508,11 €

Preis pro Tablette: 3.508,11 € / 112 = 31,32 €

Ustekinumab (Stelara®)

Ustekinumab liegt in den Darreichungsformen i.v. und s.c. vor, die entsprechend Fachinformation sowohl in der Induktions- als auch in der Erhaltungsphase, kombiniert Anwendung finden können. Mindestens die erste Gabe in der Induktion muss i.v. erfolgen, erst dann kann Ustekinumab gemäß Fachinformation s.c. verabreicht werden, sofern der behandelnde Arzt dies im Einzelfall nach Einweisung für möglich hält. Ustekinumab i.v. ist in

der Packungsgröße von einer Durchstechflasche à 130 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung verfügbar.

Packung mit 1 Durchstechflasche à 130 mg:
5.446,71 €-2,00 €-527,61 €=4.917,10 €

Weiterhin liegt Ustekinumab s.c. in Form einer Injektionslösung in einer Fertigspritze à 90 mg vor. Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich die folgenden Kosten für die GKV:

5.446,71 €-2,00 €-527,61 €=4.917,10 €

Da es sich um eine einzige Fertigspritze handelt, entsprechen die genannten Kosten denjenigen pro Injektion.

Da es sich bei der s.c.-Verabreichung um die wirtschaftlichere Variante handelt, erfolgt die Erhaltungstherapie ausschließlich s.c. In der Induktionstherapie erfolgt die Therapie nach der ersten, zwingend i.v. zu verabreichenden Dosis ebenfalls s.c.

Vedolizumab (Entyvio®)

Vedolizumab liegt in den Darreichungsformen i.v. und s.c. vor, die entsprechend Fachinformation sowohl in der Induktions- als auch in der Erhaltungstherapie, kombiniert Anwendung finden können. Mindestens die ersten beiden Gaben in der Induktion müssen i.v. erfolgen, erst dann kann Vedolizumab gemäß Fachinformation s.c. verabreicht werden, sofern der behandelnde Arzt dies im Einzelfall nach Einweisung für möglich hält. Vedolizumab i.v. wird in der Packungsgröße von einer Durchstechflasche à 300 mg Pulver Vedolizumab zur Herstellung einer Infusionslösung angeboten. Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich für die Packungsgröße die folgenden Kosten für die GKV:

2.532,31 €-2,00 €-242,28 €=2.288,03 €

Weiterhin ist Vedolizumab in zwei verschiedenen Darreichungsformen, als Injektionslösung in Fertigspritze bzw. -pen, jeweils in der Wirkstärke 108 mg in der Packungsgröße sechs Stück verfügbar. Da keine weiteren Packungsgrößen verfügbar sind, handelt es sich hierbei automatisch auch um die wirtschaftlichste Packungsgröße. Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich für sechs Fertigspritzen oder -pens à 108 mg Vedolizumab die folgenden Kosten für die GKV:

Packung mit 6 Fertigspritzen oder -pens à 108 mg:
3.769,65 €-2,00 €-363,42 €=3.404,23 €
Preis pro Spritze/Pen: 3.404,23 €/6=567,37 €

Da es sich bei der s.c.-Verabreichung um die wirtschaftlichere Variante handelt, erfolgt die Erhaltungstherapie rein subkutan. In der Induktionstherapie erfolgt die Therapie nach den ersten beiden, zwingend i.v. zu verabreichenden Dosis ebenfalls s.c.

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 3-23 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-23: 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				
Mirikizumab <i>Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung + Injektionslösung im Fertigen oder in einer Fertigspritze</i>	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11	Bluttest auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	Vor Beginn der Therapie	1
		Thorax-Röntgenaufnahme zum Test auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	Vor Beginn der Therapie	1

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
		Kontrolle der Lebertransaminasen- und Bilirubinwerte	Vor Beginn der Therapie, monatlich während der Induktion, danach alle 4 Monate	Induktionsjahr: 5,76 Folgejahre: 3,26
		Infusion, i.v.	1*je Gabe	Induktionsjahr: 3 Folgejahre: 0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Adalimumab <i>Injektionslösung im Fertigpen oder in einer Fertigspritze</i>	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11	Untersuchung auf Infektionen einschließlich Tuberkulose	Vor, während und nach der Therapie	1
		Bluttest auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	Vor Beginn der Therapie	1
		Thorax-Röntgenaufnahme zum Test auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	Vor Beginn der Therapie	1
		Test auf das Vorliegen einer HBV-Infektion	Vor Beginn der Therapie	1
		Hautuntersuchungen	Vor und während der Therapie (1*pro Jahr)	1
Filgotinib <i>Filmtabletten</i>	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11	Untersuchung auf Infektionen	Während und nach der Therapie	1
		Bluttest auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	Vor Beginn der Therapie	1
		Thorax-Röntgenaufnahme zum Test auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	Vor Beginn der Therapie	1
		Test auf das Vorliegen einer HBV-Infektion	Vor Beginn der Therapie	1

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
		Vollständiger Blutstatus (Hämoglobin, mechanisierte Zählung von Lymphozyten, Neutrophilen)	Vor Beginn der Therapie, danach im Rahmen der Routineuntersuchung des Patienten	5
		Lipidparameter	12 Wochen nach Therapiebeginn, danach entsprechend den internationalen klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie	Induktionsjahr: 1 Folgejahre: 0
Golimumab <i>Injektionslösung im Fertigpen oder in einer Fertigspritze</i>	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11	Untersuchung auf Infektionen einschließlich Tuberkulose	Vor, während und nach der Therapie	1
		Bluttest auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	Vor und während der Therapie	1
		Thorax-Röntgenaufnahme zum Test auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	Vor Beginn der Therapie	1
		Test auf das Vorliegen einer HBV-Infektion	Vor Beginn der Therapie	1
		Hautuntersuchungen	Vor Beginn der Therapie und regelmäßig	1
Infliximab <i>Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung</i>	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11	Untersuchung auf Infektionen einschließlich Tuberkulose	Vor, während und nach der Therapie	1
		Bluttest auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	Vor Beginn der Therapie	1
		Thorax-Röntgenaufnahme zum Test auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	Vor Beginn der Therapie	1

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
		Test auf das Vorliegen einer HBV-Infektion	Vor Beginn der Therapie	1
		Hautuntersuchungen	Regelmäßig	1
		Infusion, i.v.	1*je Gabe	Induktionsjahr: 8,77 ^a Folgejahre: 6,52 ^a
Infliximab <i>Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung + Injektionslösung im Fertigpen oder in einer Fertigspritze</i>	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11	Untersuchung auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose	Vor, während und nach der Therapie	1
		Bluttest auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	Vor Beginn der Therapie	1
		Thorax-Röntgenaufnahme zum Test auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	Vor Beginn der Therapie	1
		Test auf das Vorliegen einer HBV-Infektion	Vor Beginn der Therapie	1
		Hautuntersuchungen	Regelmäßig	1
		Infusion, i.v.	1*je Gabe	Induktionsjahr: 2 Folgejahre: 0
Ozanimod <i>Hartkapseln</i>	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11	EKG	Vor Beginn der Therapie	1
		Kontrolle der Lebertransaminasen- und Bilirubinwerte	Vor Beginn sowie in den Monaten 1, 3, 6, 9 und 12 der Therapie, danach regelmäßig	Induktionsjahr: 6 Folgejahre: 2
		Vollständiger Blutstatus (Hämoglobin, mechanisierte Zählung von Lymphozyten, Neutrophilen)	Vor Beginn und während der Therapie	5

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
Tofacitinib <i>Filmtabletten</i>	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11	Untersuchung auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose	Während und nach der Therapie	1
		Bluttest auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	Vor und während der Therapie	1
		Thorax-Röntgenaufnahme zum Test auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	Vor und während der Therapie	1
		Test auf das Vorliegen einer HBV-Infektion	Vor Beginn der Therapie	1
		Hautuntersuchungen	Regelmäßig	1
		Vollständiger Blutstatus (Hämoglobin, mechanisierte Zählung von Lymphozyten, Neutrophilen)	Vor Beginn der Therapie und regelmäßig (nach 4 bzw. 8 Wochen, danach alle 3 Monate)	5
		Lipidparameter	8 Wochen nach Therapiebeginn	Induktionsjahr: 1 Folgejahre: 0
		Kontrolle der Lebertransaminasen	Regelmäßig	1
Ustekinumab <i>Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung + Injektionslösung in einer Fertigspritze</i>	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11	Bluttest auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	Vor Beginn der Therapie	1
		Thorax-Röntgenaufnahme zum Test auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	Vor Beginn der Therapie	1
		Hautuntersuchungen	Regelmäßig	1
		Infusion, i.v.	1*je Gabe	Induktionsjahr: 1 Folgejahre: 0

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 <i>Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung</i>	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11	Untersuchung auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose	Vor, während und nach der Therapie	1
		Bluttest auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	Vor Beginn der Therapie	1
		Thorax-Röntgenaufnahme zum Test auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	Vor Beginn der Therapie	1
		Infusion, i.v.	1*je Gabe	Induktionsjahr: 8,77 ^a Folgejahre: 6,52 ^a
Vedolizumab <i>Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung + Injektionslösung im Fertigen oder in einer Fertigspritze</i>	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11	Untersuchung auf Infektionen einschließlich Tuberkulose	Vor, während und nach der Therapie	1
		Bluttest auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	Vor Beginn der Therapie	1
		Thorax-Röntgenaufnahme zum Test auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	Vor Beginn der Therapie	1
		Infusion, i.v.	1*je Gabe	Induktionsjahr: 2 Folgejahre: 0
a: Hier kann sich aufgrund von therapiebedingten Frequenzskalationen die Anzahl der zusätzlich nötigen GKV-Leistungen erhöhen. EKG: Elektrokardiogramm; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HBV: Hepatitis-B-Virus; i.v.: Intravenös				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 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 der Fachinformation von Mirikizumab und denen der jeweiligen ZVT entnommen. Berücksichtigt werden nur Kosten, die unmittelbar mit der Anwendung des Arzneimittels in Zusammenhang stehen.

Hiervon ausgenommen sind Kosten für die Applikation des Arzneimittels, für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs sowie ärztliche Honorarleistungen. Wie in Abschnitt 3.2.2 beschrieben, kann es bei den Arzneimitteln Adalimumab, Infliximab, Ustekinumab sowie Vedolizumab zu therapiebedingten Erhöhungen der Frequenz kommen. Dies könnte u. a. bei intravenöser Gabe von Infliximab und Vedolizumab zu erhöhten Kosten für Infusionen führen. Auf eine gesonderte Darstellung wird aufgrund unzureichender Datenlage verzichtet.

Regelhafte Leistungen im Anwendungsgebiet

Vor Therapiebeginn mit Mirikizumab, Adalimumab, Golimumab, Infliximab, Filgotinib, Tofacitinib, Vedolizumab, Ozanimod und Ustekinumab sollten alle Patienten hinsichtlich einer aktiven und inaktiven („latenten“) Tuberkulose untersucht werden (8, 9, 13, 15, 16, 19, 24). Hierfür werden gemäß der aktuellen Beschlusspraxis des G-BA (beispielhaft bei der Nutzenbewertung von Secukinumab bei Psoriasis-Arthritis) Kosten für einen Bluttest (Quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon-gamma-Freisetzung) sowie eine Thorax-Röntgenaufnahme angesetzt (25). Entsprechend dieses Beschlusses wird der Tuberkulin-Hauttest aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität wie auch der Möglichkeit einer „Sensibilisierung“ nicht abgebildet.

Mirikizumab

Gemäß Fachinformation müssen Patienten vor einer Therapie mit Mirikizumab auf eine Infektion mit Tuberkulose getestet werden (7). Hier werden ein Tuberkulose-Bluttest und eine Thorax-Röntgenaufnahme angesetzt.

Leberenzyme und Bilirubin sollten zu Behandlungsbeginn und monatlich während der Induktion bestimmt werden. Danach sollten Leberenzyme und Bilirubin (alle 1-4 Monate) gemäß des Versorgungsstandards und nach klinischer Indikation überwacht werden.

Laut Fachinformation muss die intravenöse Infusion der Induktionsdosis für mindestens 30 Minuten erfolgen. Hieraus ergeben sich pro Behandlung Infusionskosten für die ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge. Die Kalkulation erfolgt hier analog zur Vorgehensweise des IQWiG im Nutzenbewertungsverfahren zu Vedolizumab für die ersten drei Infusionen im Induktionsjahr (26). Darüber hinaus fallen einmal pro Behandlung, also 3-mal im Induktionsjahr, Kosten für die Herstellung und Verabreichung einer Infusion an. Dies betrifft vor jeder Behandlung die Herstellung einer parenteralen Lösung mit Infliximab durch eine Apotheke, welche über die sogenannte Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, §§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) abgerechnet wird (27, 28) sowie die Verabreichung der Infusion selbst (siehe Tabelle 3-26).

Adalimumab

Gemäß Fachinformation müssen Patienten bei einer Therapie mit Adalimumab im Hinblick auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose, vor, während und nach der Behandlung engmaschig überwacht werden. Es wird von einer jährlichen Testung ausgegangen, wodurch sich eine Untersuchung pro Jahr ergibt.

Vor Beginn der Therapie mit Adalimumab wird gemäß Fachinformation eine Beurteilung des Patienten auf aktive als auch auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen empfohlen. Hierzu sind geeignete Screening-Tests, d. h. ein Tuberkulose-Bluttest und eine Thorax-Röntgenaufnahme durchzuführen. Hier ergibt sich jeweils eine Untersuchung.

Zusätzlich müssen Patienten vor Beginn einer Therapie mit Adalimumab auf eine Hepatitis-B-Virus (HBV)-Infektion untersucht werden, hier fällt im Induktionsjahr also eine Untersuchung an.

Weiterhin wird empfohlen, die Patienten vor und während der Behandlung, einmal pro Jahr, auf das Vorliegen von nicht-melanomartigen Hauttumoren zu untersuchen (8).

Filgotinib

Laut Fachinformation müssen Patienten während und nach der Behandlung mit Filgotinib engmaschig hinsichtlich der Entwicklung von Anzeichen und Symptomen von Infektionen überwacht werden. Hier wird ebenfalls von einer jährlichen Testung ausgegangen, wodurch sich eine Untersuchung pro Jahr ergibt.

Vor Behandlungsbeginn mit Filgotinib sollten Patienten außerdem auf latente oder aktive Tuberkulose untersucht werden (9). Hier wird von einem Tuberkulose-Bluttest und einer Thorax-Röntgenaufnahme pro Jahr ausgegangen.

Vor Beginn einer Therapie mit Filgotinib müssen die Patienten auf eine HBV-Infektion untersucht werden, hier fällt im Induktionsjahr also eine Untersuchung an.

Die Empfehlung zu einer regelmäßigen Hautuntersuchung ist bei der Therapie mit Filgotinib auf Patienten mit einem erhöhten Risiko für Hautkrebs beschränkt (9) und wird somit nicht regelhaft angesetzt.

Vor Behandlungsbeginn und danach im Rahmen der Routineuntersuchung des Patienten sollte die Anzahl an Lymphozyten und Neutrophilen sowie der Hämoglobinwert untersucht werden. Sämtliche dieser vorgenannten Parameter lassen sich anhand eines mechanisierten vollständigen Blutstatus (unter anderem Lymphozyten, Neutrophile und Hämoglobin) (Einheitlicher Bewertungsmaßstab [EBM] 32122) ermitteln. Hier wird von fünf Untersuchungen pro Jahr im Induktions- sowie in den Folgejahren ausgegangen.

Weiterhin sollte zwölf Wochen nach Beginn der Filgotinib-Therapie eine Untersuchung der Blutfettwerte vorgenommen werden. Hierzu wird eine Bestimmung des Lipidprofils, unter anderem das Lipoprotein niedriger Dichte (LDL), das Lipoprotein höherer Dichte (HDL) und Cholesterin (EBM 32882) durchgeführt. Hier fällt im Induktionsjahr eine Untersuchung an.

Golimumab

Laut Fachinformation müssen Patienten bei der Behandlung mit Golimumab vor, während und nach einer Behandlung auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose hin untersucht werden. Hier

wird ebenfalls von einer jährlichen Testung ausgegangen, wodurch sich eine Untersuchung pro Jahr ergibt.

Vor Therapiebeginn wird gemäß Fachinformation eine Beurteilung des Patienten auf aktive sowie auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen empfohlen. Hier werden ein Tuberkulose-Bluttest und eine Thorax-Röntgenaufnahme angesetzt.

Zusätzlich müssen Patienten vor Beginn einer Therapie mit Golimumab auf eine HBV-Infektion untersucht werden (24), hier fällt im Induktionsjahr also eine Untersuchung an.

Zu regelmäßigen Hautuntersuchungen wird für alle Patienten, insbesondere für diejenigen mit Risikofaktoren für Hautkrebs, geraten (24). Hier wird von einer Untersuchung pro Jahr ausgegangen.

Infliximab

Laut Fachinformation müssen Patienten bei einer Behandlung mit Infliximab vor, während und nach einer Behandlung auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose hin untersucht werden. Hier wird ebenfalls von einer jährlichen Testung ausgegangen, wodurch sich eine Untersuchung pro Jahr ergibt.

Vor Therapiebeginn wird gemäß Fachinformation eine Beurteilung des Patienten auf aktive als auch auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen mittels Tuberkulose-Bluttest und Thorax-Röntgenaufnahme empfohlen.

Des Weiteren müssen Patienten vor Beginn einer Therapie mit Infliximab auf eine HBV-Infektion untersucht werden, hier fällt im Induktionsjahr also eine Untersuchung an.

Zu regelmäßigen Hautuntersuchungen wird für alle Patienten, insbesondere für diejenigen mit Risikofaktoren für Hautkrebs, geraten (12, 13). Hier wird von einer Untersuchung pro Jahr im Induktionsjahr sowie in den Folgejahren ausgegangen.

Alle mit Infliximab i.v. behandelten Patienten, müssen nach der Infusion mindestens ein bis zwei Stunden hinsichtlich akuter infusionsbedingter Reaktionen beobachtet werden. Hieraus ergeben sich pro Behandlung Infusionskosten für die ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge. Darüber hinaus fallen einmal pro Behandlung, also 8,77-mal im Induktionsjahr und 6,52-mal in den Folgejahren, Kosten für die Herstellung und Verabreichung einer Infusion an (siehe Tabelle 3-26).

Bei der Therapie mit Infliximab s.c. wird eine analoge Testung auf Infektionen einschließlich Tuberkulose (1*pro Jahr) sowie auf das Vorliegen einer aktiven oder latenten Tuberkulose vor Therapiebeginn (1*pro Jahr) angesetzt. Für die zwei im Induktionsjahr erfolgenden i.v. Gaben ergeben sich Kosten für Infusion, Beobachtung und Betreuung und die Herstellung parenteraler Lösungen, welche in den Folgejahren entfallen.

Ozanimod

Laut Fachinformation ist vor Einleitung der Ozanimod-Therapie bei allen Patienten ein Elektrokardiogramm (EKG) durchzuführen, um etwaige Vorerkrankungen des Herzens festzustellen. Da ein reguläres EKG als Posten nicht gesondert berechnungsfähig ist, wurde zur Annäherung der Kosten das Belastungs-EKG herangezogen.

Vor Beginn der Ozanimod-Therapie sollten aktuelle (d. h. innerhalb der letzten sechs Monate) Transaminasen- und Bilirubinwerte verfügbar sein. Bei Abwesenheit klinischer Symptome sind die Lebertransaminasen und Bilirubinwerte in den Monaten 1, 3, 6, 9 und 12 der Therapie und danach regelmäßig zu überprüfen.

Vor Therapiebeginn mit Ozanimod sollte außerdem ein aktuelles (d. h. innerhalb von sechs Monaten oder nach dem Absetzen der vorherigen Colitis ulcerosa-Therapie angefertigtes) großes Blutbild einschließlich der Lymphozytenzahl erstellt werden. Regelmäßige Kontrollen des großen Blutbildes werden auch während der Therapie empfohlen.

Tofacitinib

Gemäß Fachinformation müssen Patienten bei einer Therapie mit Tofacitinib während und nach der Behandlung auf Infektionen untersucht werden. Folglich wird während Induktions- und Erhaltungstherapie eine Untersuchung pro Jahr kalkuliert.

Die Patienten sind vor und während der Anwendung von Tofacitinib auf eine latente oder aktive Tuberkuloseinfektion zu untersuchen, wodurch sich auch hier eine Untersuchung ergibt.

Ebenfalls müssen Patienten vor Beginn einer Therapie mit Tofacitinib auf eine HBV-Infektion getestet werden, hier fällt im Induktionsjahr also eine Untersuchung an.

Für die Beurteilung des individuellen Infektionsrisikos sollte die Anzahl an Lymphozyten kontrolliert werden. Bei Therapiebeginn, nach 4- bis 8-wöchiger Behandlung und danach alle drei Monate wird außerdem eine Untersuchung der Anzahl an Neutrophilen sowie des Hämoglobinwerts empfohlen. Sämtlicher dieser vorgenannten Parameter lassen sich anhand eines mechanisierten vollständigen Blutstatus (unter anderem Lymphozyten, Neutrophile und Hämoglobin) (EBM 32122) ermitteln. Hier wird von fünf Untersuchungen pro Jahr im Induktionsjahr sowie in den Folgejahren ausgegangen.

Weiterhin sollte acht Wochen nach Beginn der Tofacitinib-Therapie eine Untersuchung der Blutfettwerte vorgenommen werden. Hierzu wird eine Bestimmung des Lipidprofils (EBM 32882) durchgeführt. Hier wird mit einer Untersuchung im Induktionsjahr kalkuliert.

Regelmäßige Hautuntersuchungen werden für alle Patienten, insbesondere für diejenigen mit erhöhtem Risiko für Hautkrebs, empfohlen (15). Analog zu den vorgenannten Substanzen wird hier von jährlich einer Untersuchung ausgegangen.

Ustekinumab

Vor Beginn der Therapie mit Ustekinumab müssen Patienten auf das Vorliegen einer latenten oder aktiven Tuberkulose untersucht werden (16).

Alle Patienten, besonders diejenigen über 60 Jahre sowie Patienten mit einer längeren immunsuppressiven Therapie oder PUVA (Psoralen mit UV-A)-Behandlung in der Anamnese, sollten hinsichtlich des Auftretens von nicht-melanozytärem Hautkrebs überwacht werden. Hier wird von einer Untersuchung pro Jahr im Induktionsjahr sowie in den Folgejahren ausgegangen.

Nach der Ustekinumab-Infusion sind Patienten mindestens ein bis zwei Stunden hinsichtlich akuter infusionsbedingter Reaktionen zu beobachten, wodurch sich pro Behandlung die vorgenannten Infusionskosten für ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge ergeben. Hier fallen im Induktionsjahr für die erste Infusion Kosten für die Beobachtung und Betreuung sowie Herstellung einer parentalen Lösung an.

Vedolizumab

Gemäß Fachinformation müssen Patienten bei einer Behandlung mit Vedolizumab vor, während und nach der Behandlung engmaschig auf Infektionen überwacht werden. Folglich wird im Induktionsjahr sowie in den Folgejahren eine Untersuchung pro Jahr kalkuliert.

Vor Beginn der Therapie muss außerdem eine Untersuchung auf latente oder aktive Tuberkulose erfolgen. Hier wird eine Untersuchung angesetzt.

Nach der Vedolizumab-Infusion sind Patienten mindestens ein bis zwei Stunden hinsichtlich akuter infusionsbedingter Reaktionen zu beobachten, wodurch sich pro Behandlung die vorgenannten Infusionskosten für ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge ergeben. Hier fallen im Induktionsjahr für die ersten beiden Infusionen Kosten für die Beobachtung und Betreuung an. Bei den zusätzlich pro Infusion anfallenden Kosten wird von 8,77 Behandlungen im Induktionsjahr und 6,52 Behandlungen in den Folgejahren ausgegangen (siehe Tabelle 3-26).

Bei der Therapie mit Vedolizumab s.c. wird analog eine Testung auf Infektionen einschließlich Tuberkulose (1*pro Jahr) sowie auf das Vorliegen einer aktiven oder latenten Tuberkulose vor Therapiebeginn angesetzt. Für die zwei im Induktionsjahr erfolgenden i.v. Gaben ergeben sich Kosten für Infusion, Beobachtung und Betreuung und Herstellung parenteraler Lösungen, welche in den Folgejahren entfallen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-23 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 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Untersuchung auf Infektionen: <ul style="list-style-type: none"> • HIV-1 oder HIV-1/2 Antikörper-Immunoassay (EBM: 32575) • Differenzial-Blutbild (EBM: 32051) • GOT (EBM: 32069) • GPT (EBM: 32070) • Gamma-GT (EBM: 32071) einschließlich Tuberkulosestest: Tuberkulintestung (EBM: 02200) ^a	4,45 0,40 0,25 0,25 0,25 1,03
Test auf HBV-Infektion: <ul style="list-style-type: none"> • Nachweis von HBsAg (EBM: 32781) • HBc-Antikörper (EBM: 32614) • HBs-Antikörper (EBM: 32617) • Hepatitis B-Virus-DNA oder Hepatitis C-Virus-RNA, quantitativ (EBM 32823) 	5,50 5,90 5,50 89,50
Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren (unter anderem Hämoglobin, mechanisierte Zählung von Lymphozyten, Neutrophilen) (EBM 32122)	1,10
Hautuntersuchungen: Früherkennungsuntersuchung auf Hautkrebs (EBM: 01745)	29,07
Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-Complex (außer BCG) (EBM: 32670)	58,00
Thorax-Röntgenaufnahme; Übersichtsaufnahme der Brustorgane, eine Ebene (EBM: 34240)	9,42
Bestimmung des Lipidprofils (Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und Triglyceride) gemäß Anlage 1 der Gesundheitsuntersuchungs-Richtlinie (EBM 32882)	1,00
Infusion, i.v.; Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	7,70
Lebertransaminasen- und Bilirubinwerte: <ul style="list-style-type: none"> • GOT (EBM: 32069) • GPT (EBM: 32070) • Gamma-GT (EBM: 32071) • Bilirubin gesamt (EBM: 32058) 	0,25 0,25 0,25 0,25
Belastungs-EKG (EBM: 03321)	22,75

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
a: Bei Adalimumab, Golimumab, Filgotinib, Infliximab, Tofacitinib, Vedolizumab und Ustekinumab soll gemäß Fachinformation zusätzlich auf Tuberkulose getestet werden. BCG: Bacillus Calmette-Guérin; CFP-10: 10 kDa Culture Filtrate Protein; DNA: Desoxyribonukleinsäure; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; EKG: Elektrokardiogramm; ESAT-6: Early Secreted Antigenic Target 6 kDa; Gamma-GT: Gamma-Glutamyltransferase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HBc: Hepatitis Bc (engl. core), ein Teil des Hepatitis B Virus; HBs: Hepatitis Bs (engl. surface), ein Teil des Hepatitis B Virus; HBsAg: Hepatitis Bs-Antigen; HBV: Hepatitis-B-Virus; HDL: Lipoprotein hoher Dichte; i.v.: Intravenös; LDL: Lipoprotein niedriger Dichte; RNA: Ribonukleinsäure Quelle: (29) Stand: 2. Quartal 2023	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zur Identifizierung der zusätzlich notwendigen und sonstigen GKV-Leistungen wurden die Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT herangezogen. Die Angaben zu den Kosten der jeweiligen Leistung wurden dem EBM der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) (29) entnommen.

Geben Sie in Tabelle 3-25 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-23 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-24 (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 3-25: 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			
Mirikizumab <i>Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung + Injektionslösung im Fertigen oder in einer Fertigspritze</i>	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11	Test auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose (vor Beginn der Therapie)	Induktionsjahr: 67,42 € Folgejahre: ---
		Lebertransaminasen- und Bilirubinwerte	Induktionsjahr: 5,76 € Folgejahre: 3,26 €
		Infusion, i.v.; Dauer mindestens 10 Minuten	Induktionsjahr: 23,10 € Folgejahre: ---

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
		Summe Zusatzkosten	Induktionsjahr: 96,28 € Folgejahre: 3,26 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Adalimumab <i>Injektionslösung im Fertigen oder in einer Fertigspritze</i>	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11	Untersuchung auf Infektionen einschließlich Tuberkulose (vor, während und nach der Behandlung)	Induktionsjahr: 6,63 € Folgejahre: 6,63 €
		Test auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose (vor Beginn der Therapie)	Induktionsjahr: 67,42 € Folgejahre: ---
		Test auf HBV-Infektion (vor Beginn der Therapie)	Induktionsjahr: 106,40 € Folgejahre: ---
		Hautuntersuchungen (vor und während der Behandlung)	Induktionsjahr: 29,07 € Folgejahre: 29,07 €
		Summe Zusatzkosten	Induktionsjahr: 209,52 € Folgejahre: 35,70 €
Filgotinib <i>Filmtabletten</i>	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11	Untersuchung auf Infektionen (während und nach der Behandlung)	Induktionsjahr: 5,60 € Folgejahre: 5,60 €
		Test auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose (vor Beginn der Therapie)	Induktionsjahr: 67,42 € Folgejahre: ---
		Test auf HBV-Infektion (vor Beginn der Therapie)	Induktionsjahr: 106,40 € Folgejahre: ---
		Vollständiger Blutstatus	Induktionsjahr: 5,50 € Folgejahre: 5,50 €

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
		Lipidparameter	Induktionsjahr: 1,00 € Folgejahre: ---
		Summe Zusatzkosten	Induktionsjahr: 185,92 € Folgejahre: 11,10 €
Golimumab <i>Injektionslösung im Fertigpen oder in einer Fertigspritze</i>	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11	Untersuchung auf Infektionen einschließlich Tuberkulose (vor, während und nach der Behandlung)	Induktionsjahr: 6,63 € Folgejahre: 6,63 €
		Test auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose (vor Beginn der Therapie)	Induktionsjahr: 67,42 € Folgejahre: ---
		Test auf HBV-Infektion (vor Beginn der Therapie)	Induktionsjahr: 106,40 € Folgejahre: ---
		Hautuntersuchungen (vor und während der Behandlung)	Induktionsjahr: 29,07 € Folgejahre: 29,07 €
		Summe Zusatzkosten	Induktionsjahr: 209,52 € Folgejahre: 35,70 €
Infliximab <i>Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung</i>	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11	Untersuchung auf Infektionen einschließlich Tuberkulose (vor, während und nach der Behandlung)	Induktionsjahr: 6,63 € Folgejahre: 6,63 €
		Test auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose (vor Beginn der Therapie)	Induktionsjahr: 67,42 € Folgejahre: ---
		Test auf HBV-Infektion (vor Beginn der Therapie)	Induktionsjahr: 106,40 € Folgejahre: ---

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
		Hautuntersuchungen (regelmäßig)	Induktionsjahr: 29,07 € Folgejahre: 29,07 €
		Infusion, i.v.; Dauer mindestens 10 Minuten	Induktionsjahr: 67,53 € ^a Folgejahre: 50,20 € ^a
		Summe Zusatzkosten	Induktionsjahr: 277,05 € ^a Folgejahre: 85,90 € ^a
Infliximab <i>Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung + Injektionslösung im Fertigpen oder in einer Fertigspritze</i>	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11	Untersuchung auf Infektionen einschließlich Tuberkulose	Induktionsjahr: 6,63 € Folgejahre: 6,63 €
		Test auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose (vor Beginn der Therapie)	Induktionsjahr: 67,42 € Folgejahre: ---
		Test auf HBV-Infektion (vor Beginn der Therapie)	Induktionsjahr: 106,40 € Folgejahre: ---
		Hautuntersuchungen (regelmäßig)	Induktionsjahr: 29,07 € Folgejahre: 29,07 €
		Infusion, i.v.; Dauer mindestens 10 Minuten	Induktionsjahr: 15,40 € Folgejahre: ---
		Summe Zusatzkosten	Induktionsjahr: 224,92 € Folgejahre: 35,70 €
Ozanimod <i>Hartkapseln</i>	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11	Belastungs-EKG	Induktionsjahr: 22,75 € Folgejahre: ---
		Lebertransaminasen- und Bilirubinwerte	Induktionsjahr: 6,00 € Folgejahre: 2,00 €

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
		Vollständiger Blutstatus	Induktionsjahr: 5,50 € Folgejahre: 5,50 €
		Summe Zusatzkosten	Induktionsjahr: 34,25 € Folgejahre: 7,50 €
Tofacitinib <i>Filmtabletten</i>	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11	Untersuchung auf Infektionen einschließlich Tuberkulose (während und nach der Behandlung)	Induktionsjahr: 6,63 € Folgejahre: 6,63 €
		Test auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose (vor Beginn der Therapie und regelmäßig)	Induktionsjahr: 67,42 € Folgejahre: 67,42 €
		Test auf HBV-Infektion (vor Beginn der Therapie)	Induktionsjahr: 106,40 € Folgejahre: ---
		Hautuntersuchungen (regelmäßig)	Induktionsjahr: 29,07 € Folgejahre: 29,07 €
		Vollständiger Blutstatus	Induktionsjahr: 5,50 € Folgejahre: 5,50 €
		Lipidparameter	Induktionsjahr: 1,00 € Folgejahre: ---
		Kontrolle der Lebertransaminasen	Induktionsjahr: 0,75 € Folgejahre: 0,75 €
		Summe Zusatzkosten	Induktionsjahr: 216,77 € Folgejahre: 109,37 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Ustekinumab <i>Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung + Injektionslösung in einer Fertigspritze</i>	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11	Test auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose (vor Beginn der Therapie)	Induktionsjahr: 67,42 € Folgejahre: ---
		Hautuntersuchungen (regelmäßig)	Induktionsjahr: 29,07 € Folgejahre: 29,07 €
		Infusion, i.v.; Dauer mindestens 10 Minuten	Induktionsjahr: 7,70 € Folgejahre: ---
		Summe Zusatzkosten	Induktionsjahr: 104,19 € Folgejahre: 29,07 €
Vedolizumab <i>Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung</i>	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11	Untersuchung auf Infektionen einschließlich Tuberkulose (vor, während und nach der Behandlung)	Induktionsjahr: 6,63 € Folgejahre: 6,63 €
		Test auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose (vor Beginn der Therapie)	Induktionsjahr: 67,42 € Folgejahre: ---
		Infusion, i.v.; Dauer mindestens 10 Minuten	Induktionsjahr: 67,53 € ^a Folgejahre: 50,20 € ^a
		Summe Zusatzkosten	Induktionsjahr: 141,58 € ^a Folgejahre: 56,83 € ^a
Vedolizumab <i>Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung + Injektionslösung im Fertigen oder in einer Fertigspritze</i>	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11	Untersuchung auf Infektionen einschließlich Tuberkulose (vor, während und nach der Behandlung)	Induktionsjahr: 6,63 € Folgejahre: 6,63 €
		Test auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose (vor Beginn der Therapie)	Induktionsjahr: 67,42 € Folgejahre: ---

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
		Infusion, i.v.; Dauer mindestens 10 Minuten	Induktionsjahr: 15,40 € Folgejahre: ---
		Summe Zusatzkosten	Induktionsjahr: 89,45 € Folgejahre: 6,63 €
a: Hier können aufgrund von therapiebedingten Frequenzeskalationen höhere Kosten entstehen GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HBV: Hepatitis-B-Virus; i.v.: Intravenös			

Sonstige GKV-Leistungen

Die gemäß der Hilfstaxe abrechenbaren Zuschläge für die Herstellung einer parenteralen Lösung stellen im ambulanten Bereich sonstige Leistungen zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung dar. Diese Kosten ergeben sich zusätzlich zu den im Abschnitt 3.3.5 ausgewiesenen Kosten pro Patient und Jahr und werden nachfolgend als „sonstige GKV-Leistungen“ dargestellt.

Vereinbarungen über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen werden von GKV-Spitzenverband und Deutschem Apothekerverband (DAV) getroffen. Der Vertrag regelt die Bildung der Preise nach §§ 4 und 5 Arzneimittelpreisverordnung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, die in Apotheken angefertigt oder in unverändertem Zustand umgefüllt, abgefüllt, abgepackt oder gekennzeichnet werden und deren Abgabe nach § 43 Abs. 1 den Apotheken vorbehalten ist (27). Für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern wird pro applikationsfertiger Einheit seit 17. Oktober 2022 ein Zuschlag von 100,00 € anstatt der bisher in Anlage 3 der Hilfstaxe veranschlagten 71,00 € abgerechnet (28). Der G-BA hat dies bereits in aktuellen Beschlüssen aufgenommen (30).

Entsprechend der Fachinformation von intravenös zu verabreichendem Infliximab (11) und intravenös appliziertem Vedolizumab (19) wird eine aseptische Zubereitung vorgenommen. Da es sich bei den genannten Präparaten um monoklonale Antikörper handelt, wird hier jeweils der pauschale Zuschlag von 100,00 € pro applikationsfertiger Zubereitung angesetzt. Auch hier können höhere Kosten durch Frequenzeskalationen, insbesondere bei intravenöser Gabe von Infliximab und Vedolizumab entstehen. Auf eine gesonderte Darstellung wird aufgrund unzureichender Datenlage verzichtet.

Tabelle 3-26: Zusatzkosten für sonstige GKV-Leistungen (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung	Kosten pro Anwendung in Euro	Anzahl pro Zyklus	Anzahl Zyklen pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Mirikizumab <i>i.v. + s.c.</i>	Zusatzpauschale für Beobachtung und Betreuung ^a	50,91 €	1	Induktionsjahr: 3 Folgejahre: 0	Induktionsjahr: 152,73 € Folgejahre: 0,00 €
	Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ^b	100,00 €	1	Induktionsjahr: 3 Folgejahre: 0	Induktionsjahr: 300,00 € Folgejahre: 0,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Infliximab <i>Variante i.v.</i>	Zusatzpauschale für Beobachtung und Betreuung ^a	50,91 €	1	Induktionsjahr: 8,77 Folgejahre: 6,52	Induktionsjahr: 446,48 € ^c Folgejahre: 331,93 € ^c
	Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ^b	100,00 €	1	Induktionsjahr: 8,77 Folgejahre: 6,52	Induktionsjahr: 877,00 € ^c Folgejahre: 652,00 € ^c
Infliximab <i>Variante i.v. + s.c.</i>	Zusatzpauschale für Beobachtung und Betreuung ^a	50,91 €	1	Induktionsjahr: 2 Folgejahre: 0	Induktionsjahr: 101,82 € Folgejahre: 0,00 €
	Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ^b	100,00 €	1	Induktionsjahr: 2 Folgejahre: 0	Induktionsjahr: 200,00 € Folgejahre: 0,00 €
Ustekinumab <i>i.v. + s.c.</i>	Zusatzpauschale für Beobachtung und Betreuung ^a	50,91 €	1	Induktionsjahr: 1 Folgejahre: 0	Induktionsjahr: 50,91 € Folgejahre: 0,00 €
	Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ^b	100,00 €	1	Induktionsjahr: 1 Folgejahre: 0	Induktionsjahr: 100,00 € Folgejahre: 0,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung	Kosten pro Anwendung in Euro	Anzahl pro Zyklus	Anzahl Zyklen pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr in Euro
Vedolizumab Variante i.v.	Zusatzpauschale für Beobachtung und Betreuung ^a	50,91 €	1	Induktionsjahr: 8,77 Folgejahre: 6,52	Induktionsjahr: 446,48 € Folgejahre: 331,93 €
	Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ^b	100,00 €	1	Induktionsjahr: 8,77 Folgejahre: 6,52	Induktionsjahr: 877,00 € Folgejahre: 652,00 €
Vedolizumab Variante i.v. + s.c.	Zusatzpauschale für Beobachtung und Betreuung ^a	50,91 €	1	Induktionsjahr: 2 Folgejahre: 0	Induktionsjahr: 101,82 € Folgejahre: 0,00 €
	Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ^b	100,00 €	1	Induktionsjahr: 2 Folgejahre: 0	Induktionsjahr: 200,00 € Folgejahre: 0,00 €
<p>a: Zusatzpauschale für Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung gemäß § 115 Absatz 2 SGB V unter parenteraler intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern; Dauer ≥2 h (EBM-Ziffer 01510)</p> <p>b: Abrechnung über den „Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitung aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung)“ Anlage 3 Teil 2 Nr.6 (12, 13) sowie eines Schiedsspruchs mit Gültigkeit vom 17. Oktober 2022</p> <p>c: Hier können aufgrund von therapiebedingten Frequenzskalationen höhere Kosten entstehen.</p> <p>EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; i.v.: Intravenös; s.c.: Subkutan; SGB: Sozialgesetzbuch</p>					

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-27 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.

Die Fachinformationen einiger der dargestellten ZVT sehen die Möglichkeit für patientenindividuelle Anpassungen von Dosierung oder Behandlungsfrequenz vor. Diese werden in Abschnitt 3.3.6 adressiert. Auf Basis einer durch die Lilly Deutschland GmbH in Auftrag gegebenen Analyse von Versorgungsdaten durch die WIG2 GmbH, in der diese Frequenz-/Dosisescalationen quantifiziert wurden, werden im Folgenden zusätzlich eskalierte Szenarien dargestellt (5). Die Berechnung der Kosten laut Fachinformation für Fertigspritzen bzw. -pens erfolgt mit Verwurf, da davon ausgegangen wird, dass sowohl angebrochene Spritzen als auch Packungen mit angebrochenen Spritzen bzw. Pens nicht mehr weiterverwendet und verworfen werden. Daher wird bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten unter Berücksichtigung dieses Verwurfs von der nächstgrößeren Anzahl an Durchstechflaschen, Fertigspritzen oder -pens sowie der nächstgrößeren Packungsgröße ausgegangen. Bei der Berechnung laut Versorgungsdaten wird der Verwurf generell nicht berücksichtigt.

Tabelle 3-27: 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 € ^a	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					
Mirikizumab ^b	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11 laut Fachinformation	<u>Induktionsjahr</u>	<u>Induktionsjahr</u>	<u>Induktionsjahr</u>	<u>Induktionsjahr</u>
		22.132,93 €	96,28 €	452,73 €	22.681,94 €
		<u>Folgejahre</u>	<u>Folgejahre</u>	<u>Folgejahre</u>	<u>Folgejahre</u>
		22.021,70 €	3,26 €	0,00 €	22.024,96 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Adalimumab	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11 laut Fachinformation	<u>Induktionsjahr</u>	<u>Induktionsjahr</u>	<u>Induktionsjahr</u>	<u>Induktionsjahr</u>
		17.143,02 €	209,52 €	0,00 €	17.352,54 €
		<u>Folgejahre</u>	<u>Folgejahre</u>	<u>Folgejahre</u>	<u>Folgejahre</u>
		14.285,85 €	35,70 €	0,00 €	14.321,55 €
	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11 laut Versorgungsdaten	<u>Induktionsjahr</u>	<u>Induktionsjahr</u>	<u>Induktionsjahr</u>	<u>Induktionsjahr</u>
		17.530,87 €	209,52 €	0,00 €	17.740,39 €
<u>Folgejahre</u>		<u>Folgejahre</u>	<u>Folgejahre</u>	<u>Folgejahre</u>	
	15.259,01 €	35,70 €	0,00 €	15.294,71 €	
Teilpopulation A gemäß Tabelle 3-11 laut Versorgungsdaten	<u>Induktionsjahr</u>	<u>Induktionsjahr</u>	<u>Induktionsjahr</u>	<u>Induktionsjahr</u>	
	16.970,03 €	209,52 €	0,00 €	17.179,55 €	
	<u>Folgejahre</u>	<u>Folgejahre</u>	<u>Folgejahre</u>	<u>Folgejahre</u>	
	14.675,80 €	35,70 €	0,00 €	14.711,50 €	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € ^a	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
	Teilpopulation B gemäß Tabelle 3-11 laut <u>Versorgungsdaten</u>	<u>Induktionsjahr</u> 19.284,97 € <u>Folgejahre</u> 17.083,08 €	<u>Induktionsjahr</u> 209,52 € <u>Folgejahre</u> 35,70 €	<u>Induktionsjahr</u> 0,00 € <u>Folgejahre</u> 0,00 €	<u>Induktionsjahr</u> 19.494,49 € <u>Folgejahre</u> 17.118,78 €
Filgotinib	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11 laut <u>Fachinformation</u>	<u>Induktionsjahr</u> 11.166,40 € <u>Folgejahre</u> 11.166,40 €	<u>Induktionsjahr</u> 185,92 € <u>Folgejahre</u> 11,10 €	<u>Induktionsjahr</u> 0,00 € <u>Folgejahre</u> 0,00 €	<u>Induktionsjahr</u> 11.352,32 € <u>Folgejahre</u> 11.177,50 €
Golimumab	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11 laut <u>Fachinformation</u>	<u>Induktionsjahr</u> 17.828,01 € <u>Folgejahre</u> 13.019,60 €	<u>Induktionsjahr</u> 209,52 € <u>Folgejahre</u> 35,70 €	<u>Induktionsjahr</u> 0,00 € <u>Folgejahre</u> 0,00 €	<u>Induktionsjahr</u> 18.037,53 € <u>Folgejahre</u> 13.055,30 €
	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11 laut <u>Versorgungsdaten</u>	<u>Induktionsjahr</u> 17.951,04 € <u>Folgejahre</u> 13.666,66 €	<u>Induktionsjahr</u> 209,52 € <u>Folgejahre</u> 35,70 €	<u>Induktionsjahr</u> 0,00 € <u>Folgejahre</u> 0,00 €	<u>Induktionsjahr</u> 18.160,56 € <u>Folgejahre</u> 13.702,36 €
	Teilpopulation A gemäß Tabelle 3-11 laut <u>Versorgungsdaten</u>	<u>Induktionsjahr</u> 17.418,11 € <u>Folgejahre</u> 13.112,48 €	<u>Induktionsjahr</u> 209,52 € <u>Folgejahre</u> 35,70 €	<u>Induktionsjahr</u> 0,00 € <u>Folgejahre</u> 0,00 €	<u>Induktionsjahr</u> 17.627,63 € <u>Folgejahre</u> 13.148,18 €
	Teilpopulation B gemäß Tabelle 3-11 laut <u>Versorgungsdaten</u>	<u>Induktionsjahr</u> 18.722,87 € <u>Folgejahre</u> 14.469,27 €	<u>Induktionsjahr</u> 209,52 € <u>Folgejahre</u> 35,70 €	<u>Induktionsjahr</u> 0,00 € <u>Folgejahre</u> 0,00 €	<u>Induktionsjahr</u> 18.932,39 € <u>Folgejahre</u> 14.504,97 €
Infliximab i.v.	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11 laut <u>Fachinformation</u>	<u>Induktionsjahr</u> 27.908,24 € <u>Folgejahre</u> 20.931,18 €	<u>Induktionsjahr</u> 277,05 € <u>Folgejahre</u> 85,90 €	<u>Induktionsjahr</u> 1.323,48 € <u>Folgejahre</u> 983,93 €	<u>Induktionsjahr</u> 29.508,77 € <u>Folgejahre</u> 22.001,01 €
	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11 laut <u>Versorgungsdaten</u>	<u>Induktionsjahr</u> 32.580,31 € <u>Folgejahre</u> 24.989,25 €	<u>Induktionsjahr</u> 277,05 € <u>Folgejahre</u> 85,90 €	<u>Induktionsjahr</u> 1.323,48 € <u>Folgejahre</u> 983,93 €	<u>Induktionsjahr</u> 34.180,84 € <u>Folgejahre</u> 26.059,08 €
	Teilpopulation A gemäß Tabelle 3-11 laut <u>Versorgungsdaten</u>	<u>Induktionsjahr</u> 32.141,47 € <u>Folgejahre</u> 24.493,37 €	<u>Induktionsjahr</u> 277,05 € <u>Folgejahre</u> 85,90 €	<u>Induktionsjahr</u> 1.323,48 € <u>Folgejahre</u> 983,93 €	<u>Induktionsjahr</u> 33.742,00 € <u>Folgejahre</u> 25.563,20 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € ^a	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
	Teilpopulation B gemäß Tabelle 3-11 laut <u>Versorgungsdaten</u>	<u>Induktionsjahr</u> 33.809,06 € <u>Folgejahre</u> 26.377,72 €	<u>Induktionsjahr</u> 277,05 € <u>Folgejahre</u> 85,90 €	<u>Induktionsjahr</u> 1.323,48 € <u>Folgejahre</u> 983,93 €	<u>Induktionsjahr</u> 35.409,59 € <u>Folgejahre</u> 27.447,55 €
Infliximab i.v. + s.c.	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11 laut <u>Fachinformation</u>	<u>Induktionsjahr</u> 27.559,11 € <u>Folgejahre</u> 20.582,05 €	<u>Induktionsjahr</u> 224,92 € <u>Folgejahre</u> 35,70 €	<u>Induktionsjahr</u> 301,82 € <u>Folgejahre</u> 0,00 €	<u>Induktionsjahr</u> 28.085,85 € <u>Folgejahre</u> 20.617,75 €
	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11 laut <u>Versorgungsdaten</u>	<u>Induktionsjahr</u> 29.655,68 € <u>Folgejahre</u> 24.563,01 €	<u>Induktionsjahr</u> 224,92 € <u>Folgejahre</u> 35,70 €	<u>Induktionsjahr</u> 301,82 € <u>Folgejahre</u> 0,00 €	<u>Induktionsjahr</u> 30.182,42 € <u>Folgejahre</u> 24.598,71 €
	Teilpopulation A gemäß Tabelle 3-11 laut <u>Versorgungsdaten</u>	<u>Induktionsjahr</u> 29.205,65 € <u>Folgejahre</u> 24.075,59 €	<u>Induktionsjahr</u> 224,92 € <u>Folgejahre</u> 35,70 €	<u>Induktionsjahr</u> 301,82 € <u>Folgejahre</u> 0,00 €	<u>Induktionsjahr</u> 29.732,39 € <u>Folgejahre</u> 24.111,29 €
	Teilpopulation B gemäß Tabelle 3-11 laut <u>Versorgungsdaten</u>	<u>Induktionsjahr</u> 30.915,77 € <u>Folgejahre</u> 25.927,80 €	<u>Induktionsjahr</u> 224,92 € <u>Folgejahre</u> 35,70 €	<u>Induktionsjahr</u> 301,82 € <u>Folgejahre</u> 0,00 €	<u>Induktionsjahr</u> 31.442,51 € <u>Folgejahre</u> 25.963,50 €
Ozanimod	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11 laut <u>Fachinformation</u>	<u>Induktionsjahr</u> 22.267,50 € <u>Folgejahre</u> 22.545,45 €	<u>Induktionsjahr</u> 34,25 € <u>Folgejahre</u> 7,50 €	<u>Induktionsjahr</u> 0,00 € <u>Folgejahre</u> 0,00 €	<u>Induktionsjahr</u> 22.301,75 € <u>Folgejahre</u> 22.552,95 €
Tofacitinib	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11 laut <u>Fachinformation</u>	<u>Induktionsjahr</u> 13.222,15 € <u>Folgejahre</u> 11.474,52 €	<u>Induktionsjahr</u> 216,77 € <u>Folgejahre</u> 109,37 €	<u>Induktionsjahr</u> 0,00 € <u>Folgejahre</u> 0,00 €	<u>Induktionsjahr</u> 13.438,92 € <u>Folgejahre</u> 11.583,89 €
	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11 laut <u>Versorgungsdaten</u>	<u>Induktionsjahr</u> 16.509,09 € <u>Folgejahre</u> 15.357,15 €	<u>Induktionsjahr</u> 216,77 € <u>Folgejahre</u> 109,37 €	<u>Induktionsjahr</u> 0,00 € <u>Folgejahre</u> 0,00 €	<u>Induktionsjahr</u> 16.725,86 € <u>Folgejahre</u> 15.466,52 €
	Teilpopulation A gemäß Tabelle 3-11 laut <u>Versorgungsdaten</u>	<u>Induktionsjahr</u> 14.704,52 € <u>Folgejahre</u> 13.225,54 €	<u>Induktionsjahr</u> 216,77 € <u>Folgejahre</u> 109,37 €	<u>Induktionsjahr</u> 0,00 € <u>Folgejahre</u> 0,00 €	<u>Induktionsjahr</u> 14.921,29 € <u>Folgejahre</u> 13.334,91 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € ^a	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
	Teilpopulation B gemäß Tabelle 3-11 laut <u>Versorgungsdaten</u>	<u>Induktionsjahr</u> 17.219,98 € <u>Folgejahre</u> 16.196,87 €	<u>Induktionsjahr</u> 216,77 € <u>Folgejahre</u> 109,37 €	<u>Induktionsjahr</u> 0,00 € <u>Folgejahre</u> 0,00 €	<u>Induktionsjahr</u> 17.436,75 € <u>Folgejahre</u> 16.306,24 €
Ustekinumab ^c	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11 laut <u>Fachinformation</u>	<u>Induktionsjahr</u> 39.336,80 € <u>Folgejahre</u> 24.585,50 €	<u>Induktionsjahr</u> 104,19 € <u>Folgejahre</u> 29,07 €	<u>Induktionsjahr</u> 150,91 € <u>Folgejahre</u> 0,00 €	<u>Induktionsjahr</u> 39.591,90 € <u>Folgejahre</u> 24.614,57 €
	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11 laut <u>Versorgungsdaten</u>	<u>Induktionsjahr</u> 52.885,45 € <u>Folgejahre</u> 35.363,72 €	<u>Induktionsjahr</u> 104,19 € <u>Folgejahre</u> 29,07 €	<u>Induktionsjahr</u> 150,91 € <u>Folgejahre</u> 0,00 €	<u>Induktionsjahr</u> 53.140,55 € <u>Folgejahre</u> 35.392,79 €
	Teilpopulation B gemäß Tabelle 3-11 laut <u>Versorgungsdaten</u>	<u>Induktionsjahr</u> 53.189,85 € <u>Folgejahre</u> 35.646,00 €	<u>Induktionsjahr</u> 104,19 € <u>Folgejahre</u> 29,07 €	<u>Induktionsjahr</u> 150,91 € <u>Folgejahre</u> 0,00 €	<u>Induktionsjahr</u> 53.444,95 € <u>Folgejahre</u> 35.675,07 €
Vedolizumab i.v.	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11 laut <u>Fachinformation</u>	<u>Induktionsjahr</u> 20.592,27 € <u>Folgejahre</u> 16.016,21 €	<u>Induktionsjahr</u> 141,58 € <u>Folgejahre</u> 56,83 €	<u>Induktionsjahr</u> 1.323,48 € <u>Folgejahre</u> 983,93 €	<u>Induktionsjahr</u> 22.057,33 € <u>Folgejahre</u> 17.056,97 €
	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11 laut <u>Versorgungsdaten</u>	<u>Induktionsjahr</u> 22.543,45 € <u>Folgejahre</u> 17.717,41 €	<u>Induktionsjahr</u> 141,58 € <u>Folgejahre</u> 56,83 €	<u>Induktionsjahr</u> 1.323,48 € <u>Folgejahre</u> 983,93 €	<u>Induktionsjahr</u> 24.008,51 € <u>Folgejahre</u> 18.758,17 €
	Teilpopulation A gemäß Tabelle 3-11 laut <u>Versorgungsdaten</u>	<u>Induktionsjahr</u> 21.943,69 € <u>Folgejahre</u> 17.039,68 €	<u>Induktionsjahr</u> 141,58 € <u>Folgejahre</u> 56,83 €	<u>Induktionsjahr</u> 1.323,48 € <u>Folgejahre</u> 983,93 €	<u>Induktionsjahr</u> 23.408,75 € <u>Folgejahre</u> 18.080,44 €
	Teilpopulation B gemäß Tabelle 3-11 laut <u>Versorgungsdaten</u>	<u>Induktionsjahr</u> 23.040,56 € <u>Folgejahre</u> 18.279,13 €	<u>Induktionsjahr</u> 141,58 € <u>Folgejahre</u> 56,83 €	<u>Induktionsjahr</u> 1.323,48 € <u>Folgejahre</u> 983,93 €	<u>Induktionsjahr</u> 24.505,62 € <u>Folgejahre</u> 19.319,89 €
Vedolizumab i.v. + s.c.	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11 laut <u>Fachinformation</u>	<u>Induktionsjahr</u> 21.597,21 € <u>Folgejahre</u> 17.021,15 €	<u>Induktionsjahr</u> 89,45 € <u>Folgejahre</u> 6,63 €	<u>Induktionsjahr</u> 301,82 € <u>Folgejahre</u> 0,00 €	<u>Induktionsjahr</u> 21.988,48 € <u>Folgejahre</u> 17.027,78 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € ^a	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
	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11 laut <u>Versorgungsdaten</u>	<u>Induktionsjahr</u> 20.795,45 € <u>Folgejahre</u> 17.567,08 €	<u>Induktionsjahr</u> 89,45 € <u>Folgejahre</u> 6,63 €	<u>Induktionsjahr</u> 301,82 € <u>Folgejahre</u> 0,00 €	<u>Induktionsjahr</u> 21.186,72 € <u>Folgejahre</u> 17.573,71 €
	Teilpopulation A gemäß Tabelle 3-11 laut <u>Versorgungsdaten</u>	<u>Induktionsjahr</u> 20.175,03 € <u>Folgejahre</u> 16.895,10 €	<u>Induktionsjahr</u> 89,45 € <u>Folgejahre</u> 6,63 €	<u>Induktionsjahr</u> 301,82 € <u>Folgejahre</u> 0,00 €	<u>Induktionsjahr</u> 20.566,30 € <u>Folgejahre</u> 16.901,73 €
	Teilpopulation B gemäß Tabelle 3-11 laut <u>Versorgungsdaten</u>	<u>Induktionsjahr</u> 21.309,68 € <u>Folgejahre</u> 18.124,03 €	<u>Induktionsjahr</u> 89,45 € <u>Folgejahre</u> 6,63 €	<u>Induktionsjahr</u> 301,82 € <u>Folgejahre</u> 0,00 €	<u>Induktionsjahr</u> 21.700,95 € <u>Folgejahre</u> 18.130,66 €
<p>a: Die Berechnung der Kosten laut Fachinformation erfolgt für intravenöse oder subkutane Therapien mit Verwurf, während bei der Berechnung laut Versorgungsdaten der Verwurf generell nicht berücksichtigt wird.</p> <p>b: Für Patienten, die unter Mirikizumab das Ansprechen verlieren, besteht die Möglichkeit einer i.v. Reinduktion. Für Patienten, die initial nach 12 Wochen Induktionstherapie kein Ansprechen erreichen, kann zudem die i.v. Induktionsphase um drei weitere Infusionen verlängert werden. Die arzneimittelbedingten Kosten für eine i.v. Gabe von 300 mg Mirikizumab sind identisch zu denen einer s.c. Gabe von 200 mg.</p> <p>c: Aufgrund unzureichender Datenlage wird für Ustekinumab keine Dosisescalation der Teilpopulation A dargestellt.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.v.: Intravenös; s.c.: Subkutan</p>					

Arzneimittelkosten und Zusatzkosten pro Patient pro Jahr

Auf Basis der dargestellten Angaben zum Jahrestherapieverbrauch sowie der dargestellten Angaben zu den Arzneimittelkosten werden zunächst die Kosten der Arzneimitteltherapie ermittelt. Die kostengünstigste Packungsgröße wurde in Abschnitt 3.3.3 ermittelt.

Mirikizumab

Die empfohlene Dosis für erwachsene Colitis ulcerosa-Patienten beträgt 300 mg Mirikizumab i.v. in der Induktionsphase (Woche 0, 4 und 8) sowie 200 mg s.c. alle vier Wochen in der Erhaltungsphase. Im Induktionsjahr ergeben sich somit 14,04 Behandlungen pro Patient pro Jahr, während in den Folgejahren 13,04 Behandlungen pro Patient pro Jahr anfallen.

Hierzu addieren sich die folgenden Zusatzkosten pro Jahr:

- Test auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose: 67,42 € (nur Induktionsjahr)
- Kontrolle der Lebertransaminasen und Bilirubinwerte: 5,76 € (Induktionsjahr) bzw. 3,26 € (Folgejahre)

- Infusionskosten: 23,10 € (nur Induktionsjahr)
- Zusatzpauschale für Beobachtung und Betreuung: 152,73 € (nur Induktionsjahr)
- Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern: 300,00 € (nur Induktionsjahr)
- Gesamt: 549,01 € (Induktionsjahr) bzw. 3,26 € (Folgejahre)

Daraus ergeben sich im Induktionsjahr pro Patient insgesamt Jahrestherapiekosten für die GKV für Mirikizumab in Höhe von **22.681,94 €** sowie **22.024,96 €** in den Folgejahren.

Adalimumab

Für erwachsene Colitis ulcerosa-Patienten wird nach der Induktionsbehandlung eine Gabe von 40 mg s.c. jede zweite Woche empfohlen. Die Induktionsbehandlung selbst setzt sich zusammen aus einer Injektion von 160 mg in Woche 0 und 80 mg in Woche 2. In der Erhaltungsphase ergibt sich somit bei einer Therapiedauer von 26,07 Tagen pro Jahr unter Berücksichtigung des Verwurfs ein Durchschnittsverbrauch von 27 Fertigspritzen à 40 mg pro Jahr. Da eine Packung sechs Spritzen enthält, werden unter Berücksichtigung des Verwurfs fünf Packungen pro Jahr benötigt. Im Induktionsjahr kommt in Woche 0 eine zusätzliche Gabe von 160 mg (entsprechend vier Spritzen à 40 mg) sowie von 80 mg (entsprechend zwei Spritzen à 40 mg) in Woche 2 hinzu. Erst ab Woche 4 beträgt die Dosis 40 mg. Somit ergibt sich im Induktionsjahr ein Jahresverbrauch von $1 \cdot 160 \text{ mg} + 1 \cdot 80 \text{ mg} + 25,07 \cdot 40 \text{ mg} = 1.242,80 \text{ mg}$ bzw. von 31 Spritzen. Dies entspricht unter Berücksichtigung des Verwurfs sechs Packungen im Induktionsjahr (siehe Abschnitt 3.3.3).

Der Preis pro Packung mit 6 Fertigspritzen oder -pens beträgt 2.857,17 €, wodurch sich im Induktionsjahr Kosten von $6 \cdot 2.857,17 \text{ €} = 17.143,02 \text{ €}$ pro Jahr sowie von $5 \cdot 2.857,17 = 14.285,85 \text{ €}$ pro Jahr in den Folgejahren ergeben.

Hierzu addieren sich die folgenden Zusatzkosten pro Jahr:

- Untersuchung auf Infektionen (einschließlich Tuberkulose): 6,63 € (Induktionsjahr und Folgejahre)
- Test auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose: 67,42 € (nur Induktionsjahr)
- Test auf HBV-Infektion: 106,40 € (nur Induktionsjahr)
- Hautuntersuchungen: 29,07 € (Induktionsjahr und Folgejahre)
- Gesamt: 209,52 € (Induktionsjahr) bzw. 35,70 € (Folgejahre)

Daraus ergeben sich im Induktionsjahr pro Patient insgesamt Jahrestherapiekosten für die GKV für Adalimumab in Höhe von **17.352,54 €** (laut Fachinformation) bis **19.494,49 €** (Teilpopulation B laut Versorgungsdaten) und von **14.321,55 €** bis **17.118,78 €** in den Folgejahren. Da aus den vorliegenden Daten nicht ersichtlich ist, ob eine Erhöhung der Dosis oder der Frequenz vorliegt, wurde bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten auf Basis von Versorgungsdaten der Verwurf nicht berücksichtigt.

Filgotinib

Die empfohlene Dosierung für erwachsene Colitis ulcerosa-Patienten beträgt laut Fachinformation für Induktionsbehandlung und Erhaltungstherapie 200 mg einmal täglich (9), wodurch sich für Induktions- und Erhaltungstherapie ein Jahresdurchschnittsverbrauch von $1 \times 200 \text{ mg} \times 365 = 73.000 \text{ mg}$ bzw. 365 Tabletten à 200 mg ergibt.

Der Preis pro Packung mit 90 Tabletten à 200 mg beträgt 2.753,36 €. Aufgrund des chronischen Charakters der Erkrankung kann davon ausgegangen werden, dass Patienten die im Induktionsjahr in der Packung verbliebenen Tabletten im Folgejahr einnehmen. Somit wird bei der Berechnung der Kosten mit der tatsächlichen Anzahl an Packungen ohne Verwurf kalkuliert, es ergeben sich im Induktionsjahr sowie in den Folgejahren Kosten von $4,06 \times 2.753,36 \text{ €} = 11.166,40 \text{ €}$ pro Jahr.

Hierzu addieren sich die folgenden Zusatzkosten pro Jahr:

- Untersuchung auf Infektionen: 5,60 € (Induktionsjahr und Folgejahre)
- Test auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose: 67,42 € (nur Induktionsjahr)
- Test auf HBV-Infektion: 106,40 € (nur Induktionsjahr)
- Vollständiger Blutstatus (unter anderem Lymphozyten, Neutrophile und Hämoglobin): 5,50 € (Induktionsjahr und Folgejahre)
- Bestimmung des Lipidprofils: 1,00 € (nur Induktionsjahr)
- Gesamt: 185,92 € (Induktionsjahr) bzw. 11,10 € (Folgejahre)

Daraus ergeben sich im Induktionsjahr pro Patient insgesamt Jahrestherapiekosten für die GKV für Filgotinib in Höhe von **11.352,32 €** und von **11.177,50 €** in den Folgejahren. Für Filgotinib ist eine mögliche Erhöhung der Frequenz/Dosierung laut Fachinformation nicht vorgesehen.

Golimumab

Bei der Behandlung der Colitis ulcerosa beträgt die empfohlene initiale Dosis Golimumab bei Patienten mit einem Körpergewicht von $< 80 \text{ kg}$ 200 mg, gefolgt von 100 mg nach zwei Wochen und einer anschließenden Erhaltungsdosis von 50 mg alle 4 Wochen. Somit ergibt sich für Patienten $< 80 \text{ kg}$ im Induktionsjahr ein Verbrauch von $200 \text{ mg} + 100 \text{ mg} + 12,54 \times 50 \text{ mg} = 927 \text{ mg}$. Für die Darstellung der tatsächlich anfallenden Therapiekosten pro Patient pro Jahr wurde auf die Kosten pro Packung à 3 Injektionslösungen à 50 mg bzw. 100 mg Bezug genommen (vgl. Abschnitt 3.3.3). Die Anzahl an Packungen pro Jahr wurde unter Berücksichtigung des Verwurfs kalkuliert. Im Induktionsjahr ergibt sich somit für Patienten $< 80 \text{ kg}$ ein Durchschnittsverbrauch von drei Spritzen à 100 mg und 12,54 Spritzen à 50 mg. Der Durchschnittsverbrauch für diese Patienten reduziert sich in den Folgejahren auf 13,04 Spritzen à 50 mg = 652 mg.

Der Preis pro Packung mit 3 Fertigspritzen oder -pens à 50 mg beträgt 2.603,92 € sowie 4.808,41 € pro Packung mit 3 Fertigspritzen oder -pens à 100 mg.

Für Patienten <80 kg errechnet sich somit pro Jahr ein Preis von $1 \cdot 4.808,41 \text{ €} + 5 \cdot 2.603,92 \text{ €} = 17.828,01 \text{ €}$ im Induktionsjahr und von $5 \cdot 2.603,92 \text{ €} = 13.019,60 \text{ €}$ in den Folgejahren.

Hierzu addieren sich die folgenden Zusatzkosten pro Jahr:

- Untersuchung auf Infektionen (einschließlich Tuberkulose): 6,63 € (Induktionsjahr und Folgejahre)
- Test auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose: 67,42 € (nur Induktionsjahr)
- Test auf HBV-Infektion: 106,40 € (nur Induktionsjahr)
- Hautuntersuchungen: 29,07 € (Induktionsjahr und Folgejahre)
- Gesamt: 209,52 € (Induktionsjahr) bzw. 35,70 € (Folgejahre)

Daraus ergeben sich für Golimumab pro Patient <80 kg im Induktionsjahr insgesamt Jahrestherapiekosten für die GKV in Höhe von **18.037,53 €** (laut Fachinformation) bis **18.932,39 €** (Teilpopulation B laut Versorgungsdaten) und von **13.055,30 €** bis **14.504,97 €** in den Folgejahren. Da aus den vorliegenden Daten nicht ersichtlich ist, ob eine Erhöhung der Dosis oder der Frequenz vorliegt, wurde bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten auf Basis von Versorgungsdaten der Verwurf nicht berücksichtigt.

Infliximab

Die Therapie mit Infliximab kann, je nach Maßgabe des Arztes, rein i.v. erfolgen oder es erfolgt ein Wechsel von i.v. auf s.c. Da davon auszugehen ist, dass ein individueller Wechsel auf eine s.c.-Therapie nach ärztlicher Maßgabe nur einen Teil der Patienten umfasst und somit nicht alle Patienten ihre Infliximab-Therapie auch per Fertigpen erhalten können, werden die gesamt i.v. erfolgende Behandlung sowie der Wechsel auf s.c. Gabe gemäß Fachinformation getrennt dargestellt.

Somit ergibt sich bei rein intravenöser Gabe ein Jahresverbrauch von $8,77 \cdot 400 \text{ mg} = 3.508 \text{ mg}$ im Induktionsjahr sowie von $6,52 \cdot 400 \text{ mg} = 2.608 \text{ mg}$ im Erhaltungsjahr. Da eine Durchstechflasche 100 mg Pulver Infliximab zur Herstellung einer Infusionslösung enthält, werden pro Gabe vier Durchstechflaschen benötigt. Die Ermittlung der wirtschaftlichsten Packungsgröße kann Abschnitt 3.3.3 entnommen werden. Im Induktionsjahr werden unter Berücksichtigung des Verwurfs $8,77 \cdot 4 = 35,08$ Flaschen benötigt, was unter Berücksichtigung des Verwurfs acht Packungen entspricht. Im Induktionsjahr ergeben sich somit Kosten von 27.908,24 €. In den Folgejahren werden $6,52 \cdot 4 = 26,08$ Flaschen benötigt, was unter Berücksichtigung des Verwurfs sechs Packungen entspricht. Es ergeben sich in den Folgejahren somit Kosten von 20.931,18 €.

Hierzu addieren sich die folgenden Zusatzkosten pro Jahr:

- Untersuchung auf Infektionen (einschließlich Tuberkulose): 6,63 € (Induktionsjahr und Folgejahre)

- Test auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose: 67,42 € (nur Induktionsjahr)
- Test auf HBV-Infektion: 106,40 € (nur Induktionsjahr)
- Hautuntersuchungen: 29,07 € (Induktionsjahr und Folgejahre)
- Infusionskosten: 67,53 € (Induktionsjahr) bzw. 50,20 € (Folgejahre)
- Zusatzpauschale für Beobachtung und Betreuung: 446,48 € (Induktionsjahr) bzw. 331,93 € (Folgejahre)
- Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern: 877,00 € (Induktionsjahr) bzw. 652,00 € (Folgejahre)
- Gesamt: 1.600,53 € (Induktionsjahr) bzw. 1.069,83 € (Folgejahre)

Somit fallen für die rein i.v. erfolgende Therapie insgesamt **29.508,77 €** (laut Fachinformation) bis **35.409,59 €** (Teilpopulation B laut Versorgungsdaten) im Induktionsjahr sowie **22.001,01 €** bis **27.447,55 €** in den Folgejahren an. Da aus den vorliegenden Daten nicht ersichtlich ist, ob eine Erhöhung der Dosis oder der Frequenz vorliegt, wurde bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten auf Basis von Versorgungsdaten der Verwurf nicht berücksichtigt.

Für die Induktionstherapie mit frühestmöglichem Wechsel auf s.c. ergeben sich insgesamt $2 \cdot 400 \text{ mg} + 24,07 \cdot 120 \text{ mg} = 3.688,40 \text{ mg}$. Hier fallen im Induktionsjahr bei zwei i.v.-Behandlungen acht Durchstechflaschen an, was unter Berücksichtigung des Verwurfs zwei Packungen à 5 Durchstechflaschen entspricht. Somit ergeben sich Kosten von $2 \cdot 3.488,53 \text{ €} = 6.977,06 \text{ €}$. Die nach den ersten beiden i.v. Behandlungen verabreichten 24,07 Dosen werden s.c. verabreicht, hier fallen unter Berücksichtigung des Verwurfs 25 Fertipens an, was fünf Packungen à 6 Stück entspricht. Hier ergeben sich folglich $5 \cdot 4.116,41 \text{ €} = 20.582,05 \text{ €}$ sowie insgesamt 27.559,11 € im Induktionsjahr. Die Erhaltungstherapie erfolgt ausschließlich s.c., hier ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von $26,07 \cdot 120 \text{ mg} = 3.128,40 \text{ mg}$ pro Patient pro Jahr. In den Folgejahren erfolgt die Behandlung ausschließlich s.c., es werden 27 Fertipens benötigt, was fünf Packungen entspricht. Somit ergeben sich in den Folgejahren Kosten von $5 \cdot 4.116,41 \text{ €} = 20.582,05 \text{ €}$.

Hierzu addieren sich die folgenden Zusatzkosten pro Jahr:

- Untersuchung auf Infektionen (einschließlich Tuberkulose): 6,63 € (Induktionsjahr und Folgejahre)
- Test auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose: 67,42 € (nur Induktionsjahr)
- Test auf HBV-Infektion: 106,40 € (nur Induktionsjahr)
- Hautuntersuchungen: 29,07 € (Induktionsjahr und Folgejahre)
- Infusionskosten: 15,40 € (nur Induktionsjahr)
- Zusatzpauschale für Beobachtung und Betreuung: 101,82 € (nur Induktionsjahr)
- Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern: 200,00 € (nur Induktionsjahr)
- Gesamt: 526,74 € (Induktionsjahr) bzw. 35,70 € (Folgejahre)

Daraus ergeben sich für Infliximab pro Patient insgesamt Jahrestherapiekosten für die GKV in Höhe von **28.085,85 €** (laut Fachinformation) bis **31.442,51 €** (Teilpopulation B laut Versorgungsdaten) im Induktionsjahr und von **20.617,75 €** bis **25.963,50 €** in den Folgejahren. Da aus den vorliegenden Daten nicht ersichtlich ist, ob eine Erhöhung der Dosis oder der Frequenz vorliegt, wurde bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten auf Basis von Versorgungsdaten der Verwurf nicht berücksichtigt.

Ozanimod

Zur Behandlung der Colitis ulcerosa wird die Gabe von 0,92 mg Ozanimod einmal täglich empfohlen. Somit ergibt sich für das Induktionsjahr aufgrund des empfohlenen Dosissteigerungsschemas von Tag 1-7 ein Verbrauch von $4 \cdot 0,23 \text{ mg} + 3 \cdot 0,46 \text{ mg} + 358 \cdot 0,92 \text{ mg} = 331,66 \text{ mg}$ sowie von $0,92 \text{ mg} \cdot 365 = 335,80 \text{ mg}$ pro Jahr bzw. von 365 Hartkapseln für die Folgejahre.

Packung mit 98 Hartkapseln à 0,92 mg: 6.053,30 €

Pro Hartkapsel ergeben sich somit Kosten von $6.053,30 \text{ €} / 98 = 61,77 \text{ €}$ wodurch sich für Induktions- und Folgejahre pro Patient Kosten von 22.267,50 € ergeben.

Hierzu addieren sich die folgenden Zusatzkosten pro Jahr:

- Belastungs-EKG: 22,75 € (nur Induktionsjahr)
- Kontrolle der Lebertransaminasen und Bilirubinwerte: 6,00 € (Induktionsjahr) bzw. 2,00 € (Folgejahre)
- Vollständiger Blutstatus: 5,50 € (Induktionsjahr und Folgejahre)
- Gesamt: 34,25 € (Induktionsjahr) bzw. 7,50 € (Folgejahre)

Für Ozanimod ergeben sich somit pro Patient insgesamt Jahrestherapiekosten für die GKV in Höhe von **22.301,75 €** im Induktionsjahr und **22.552,95 €** in den Folgejahren. Für Ozanimod ist eine mögliche Erhöhung der Frequenz/Dosierung laut Fachinformation nicht vorgesehen.

Tofacitinib

Die empfohlene Dosis in der Erhaltungsphase mit Tofacitinib beträgt zweimal täglich eine Tablette à 5 mg, womit sich ein Verbrauch von $2 \cdot 365 \cdot 5 \text{ mg} = 3.650 \text{ mg}$ pro Patient pro Jahr ergibt. Zuvor erfolgt eine im Regelfall 8-wöchige Induktionsphase, in der zweimal täglich eine Tablette à 10 mg eingenommen wird. Somit ergibt sich in der 56-tägigen Induktionsphase (8 Wochen \cdot 7 Tage = 56 Tage) ein Verbrauch von $2 \cdot 10 \text{ mg} \cdot 56 = 1.120 \text{ mg}$. In den nachfolgenden 309 Tagen der Erhaltungsphase beträgt der Verbrauch $2 \cdot 5 \text{ mg} \cdot 309 = 3.090 \text{ mg}$, wodurch im Induktionsjahr ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 4.210 mg entsteht.

Packung mit 182 Tabletten à 5 mg: 2.860,77 €

Preis pro Tablette à 5 mg: 15,72 €

Packung mit 112 Tabletten à 10 mg: 3.508,11 €

Preis pro Tablette à 10 mg: 31,32 €

Damit ergeben sich im Induktionsjahr während der ersten acht Wochen (56 Tage) pro Tag Kosten von $2 \times 31,32 \text{ €} = 62,64 \text{ €}$, während der restlichen 309 Tage des Induktionsjahres pro Tag Kosten von $2 \times 15,72 \text{ €} = 31,44 \text{ €}$ sowie im gesamten Jahr Kosten von 13.222,15 €. In den Folgejahren ergibt sich pro Tag ein Preis von $2 \times 15,72 \text{ €} = 31,44 \text{ €}$ und pro Jahr ein Preis von 11.474,52 €.

Hierzu addieren sich die folgenden Zusatzkosten pro Jahr:

- Untersuchung auf Infektionen: 6,63 € (Induktionsjahr und Folgejahre)
- Test auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose: 67,42 € (Induktionsjahr und Folgejahre)
- Test auf HBV-Infektion: 106,40 € (nur Induktionsjahr)
- Hautuntersuchungen: 29,07 € (Induktionsjahr und Folgejahre)
- Vollständiger Blutstatus (unter anderem Lymphozyten, Neutrophile und Hämoglobin): 5,50 € (Induktionsjahr und Folgejahre)
- Bestimmung des Lipidprofils: 1,00 € (nur Induktionsjahr)
- Kontrolle der Lebertransaminasen: 0,75 € (Induktionsjahr und Folgejahre)
- Gesamt: 216,77 € (Induktionsjahr) bzw. 109,37 € (Folgejahre)

Daraus ergeben sich für Tofacitinib insgesamt Jahrestherapiekosten für die GKV in Höhe von **13.438,92 €** (laut Fachinformation) bis **17.436,75 €** (Teilpopulation B laut Versorgungsdaten) im Induktionsjahr und von **11.583,89 €** bis **16.306,24 €** in den Folgejahren. Da aus den vorliegenden Daten nicht ersichtlich ist, ob eine Erhöhung der Dosis oder der Frequenz vorliegt, wurde bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten auf Basis von Versorgungsdaten der Verwurf nicht berücksichtigt.

Ustekinumab

Gemäß Fachinformation erfolgt die erste Gabe von Ustekinumab als intravenöse Infusion à 130 mg. Acht Wochen nach der intravenösen Dosis erfolgt die erste subkutane Verabreichung von 90 mg Ustekinumab, anschließend wird als Erhaltungstherapie eine Dosierung alle zwölf Wochen empfohlen (16). Da als Durchschnittsgewicht eines erwachsenen Colitis ulcerosa-Patienten gemäß aktuellem Mikrozensus 77,70 kg angesetzt werden, wird für die i.v. Gabe in der Induktion die für Patienten von $>55 \text{ kg}$ bis $\leq 85 \text{ kg}$ angesetzte Dosis von 390 mg herangezogen (entsprechend drei Durchstechflaschen mit Infusionen à 130 mg für 390 mg). Im Induktionsjahr ergeben sich insgesamt $390 \text{ mg} + 4,68 \times 90 \text{ mg} = 811,20 \text{ mg}$. Die nach der ersten i.v. Behandlung verabreichten 4,68 Dosen werden s.c. verabreicht, hier fallen fünf Fertigspritzen an, was unter Berücksichtigung des Verwurfs fünf Packungen à 1 Fertigspritze entspricht. Die Erhaltungstherapie erfolgt ausschließlich s.c., hier ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von $4,34 \times 90 \text{ mg} = 390,60 \text{ mg}$ pro Patient pro Jahr. Dies entspricht unter Berücksichtigung des Verwurfs fünf Packungen à 1 Fertigspritze.

Somit ergeben sich im Induktionsjahr Kosten von $3 \cdot 4.917,10 \text{ €} + 5 \cdot 4.917,10 \text{ €} = 39.336,80 \text{ €}$. In den Folgejahren ergeben sich Kosten von $5 \cdot 4.917,10 \text{ €} = 24.585,50 \text{ €}$.

Hierzu addieren sich die folgenden Zusatzkosten pro Jahr:

- Test auf latente oder aktive Tuberkuloseinfektion: 67,42 € (nur Induktionsjahr)
- Hautuntersuchungen: 29,07 € (Induktionsjahr und Folgejahre)
- Infusionskosten: 7,70 € (nur Induktionsjahr)
- Zusatzpauschale für Beobachtung und Betreuung: 50,91 € (nur Induktionsjahr)
- Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern: 100,00 € (nur Induktionsjahr)
- Gesamt: 255,10 € (Induktionsjahr) bzw. 29,07 € (Folgejahre)

Daraus ergeben sich für Ustekinumab insgesamt Jahrestherapiekosten für die GKV in Höhe von **39.591,90 €** (laut Fachinformation) bis **53.444,95 €** (Teilpopulation B laut Versorgungsdaten) im Induktionsjahr und von **24.614,57 €** bis **35.675,07 €** in den Folgejahren. Da aus den vorliegenden Daten nicht ersichtlich ist, ob eine Erhöhung der Dosis oder der Frequenz vorliegt, wurde bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten auf Basis von Versorgungsdaten der Verwurf nicht berücksichtigt.

Vedolizumab

Die empfohlene Dosierung zur Einleitung der Behandlung beträgt 300 mg als Infusion i.v. in Woche 0 und 2. Nachfolgend kann Vedolizumab entweder weiterhin i.v. verabreicht werden oder als s.c.-Therapie fortgeführt werden. Letzteres ist nur möglich, wenn der behandelnde Arzt dies im individuellen Fall für angemessen hält. Da nicht davon auszugehen ist, dass dies alle Patienten einschließt, werden die rein i.v. erfolgreiche Behandlung sowie der frühestmögliche Wechsel auf s.c. Gabe gemäß Fachinformation getrennt dargestellt.

Bei der weiteren i.v. Behandlung erfolgt eine weitere Gabe nach sechs Wochen, danach werden alle acht Wochen 300 mg Vedolizumab verabreicht. Eine Durchstechflasche enthält 300 mg Pulver Vedolizumab zur Herstellung einer Infusionslösung, pro Gabe wird eine Durchstechflasche benötigt. Somit ergibt sich im Induktionsjahr ein Durchschnittsverbrauch pro Patient pro Jahr von 8,77 Durchstechflaschen à 300 mg; Somit werden unter Berücksichtigung des Verwurfs neun Packungen à 1 Durchstechflasche benötigt. Hierdurch ergeben sich im Induktionsjahr Kosten von $9 \cdot 2.288,03 \text{ €} = 20.592,27 \text{ €}$. In den Folgejahren ergibt sich an 6,52 Behandlungstagen ein Verbrauch von sieben Fertigspritzen à 300 mg. Unter Berücksichtigung des Verwurfs entspricht dies sieben Packungen à 1 Fertigspritze. In den Folgejahren entstehen somit Kosten von 16.016,21 €.

Hierzu addieren sich die folgenden Zusatzkosten pro Jahr:

- Untersuchung auf Infektionen: 6,63 € (Induktionsjahr und Folgejahre)
- Test auf latente oder aktive Tuberkuloseinfektion: 67,42 € (nur Induktionsjahr)

- Infusionskosten: 67,53 € (Induktionsjahr) bzw. 50,20 € (Folgejahre)
- Zusatzpauschale für Beobachtung und Betreuung: 446,48 € (Induktionsjahr) bzw. 331,93 € (Folgejahre)
- Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern: 877,00 € (Induktionsjahr) bzw. 652,00 € (Folgejahre)
- Gesamt: 1.465,06 € (Induktionsjahr) bzw. 1.040,76 € (Folgejahre)

Somit ergeben sich für Vedolizumab (in der Variante i.v.) insgesamt Jahrestherapiekosten für die GKV in Höhe von **22.057,33 €** (laut Fachinformation) bis **24.505,62 €** (Teilpopulation B laut Versorgungsdaten) im Induktionsjahr und von **17.056,97 €** bis **19.319,89 €** in den Folgejahren. Da aus den vorliegenden Daten nicht ersichtlich ist, ob eine Erhöhung der Dosis oder der Frequenz vorliegt, wurde bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten auf Basis von Versorgungsdaten der Verwurf nicht berücksichtigt.

Nach mindestens zwei Infusionen i.v. kann die Therapie mit Vedolizumab auch s.c. mit einer empfohlenen Dosierung von 108 mg fortgeführt werden, verabreicht einmal alle 2 Wochen. Somit ergibt sich im Induktionsjahr ein Durchschnittsverbrauch von $2 \cdot 300 \text{ mg} + 24,07 \cdot 108 \text{ mg} = 3.199,56 \text{ mg}$. In den Folgejahren entfallen die Induktionsdosen (19), hier erfolgt die Therapie ausschließlich s.c. Der Durchschnittsverbrauch beträgt folglich $26,07 \cdot 108 \text{ mg} = 2.815,56 \text{ mg}$ pro Patient pro Jahr. Eine Durchstechflasche enthält 300 mg Pulver Vedolizumab zur Herstellung einer Infusionslösung; pro Gabe wird eine Durchstechflasche benötigt. Somit ergibt sich, unter Berücksichtigung des Verwurfs, im Induktionsjahr ein Durchschnittsverbrauch pro Patient pro Jahr von zwei Durchstechflaschen à 300 mg sowie von 27 Fertigspritzen à 108 mg; Unter Berücksichtigung des Verwurfs entspricht dies zwei Packungen à 1 Durchstechflasche sowie fünf Packungen à 6 Fertigspritzen. Hierdurch ergeben sich im Induktionsjahr Kosten von $2 \cdot 2.288,03 \text{ €} + 5 \cdot 3.404,23 \text{ €} = 21.597,21 \text{ €}$. In den Folgejahren wird Vedolizumab ausschließlich s.c. verabreicht, wodurch sich an 26,07 Behandlungstagen ein Verbrauch von 27 Fertigspritzen à 108 mg ergibt. Unter Berücksichtigung des Verwurfs entspricht dies fünf Packungen à 6 Fertigspritzen. In den Folgejahren entstehen somit Kosten von 17.021,15 €.

Hierzu addieren sich die folgenden Zusatzkosten pro Jahr:

- Untersuchung auf Infektionen: 6,63 € (Induktionsjahr und Folgejahre)
- Test auf latente oder aktive Tuberkuloseinfektion: 67,42 € (nur Induktionsjahr)
- Infusionskosten: 15,40 € (nur Induktionsjahr)
- Zusatzpauschale für Beobachtung und Betreuung: 101,82 € (nur Induktionsjahr)
- Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern: 200,00 € (nur Induktionsjahr)
- Gesamt: 391,27 € (Induktionsjahr) bzw. 6,63 € (Folgejahre)

Somit ergeben sich für Vedolizumab (i.v. + s.c.) insgesamt Jahrestherapiekosten für die GKV in Höhe von **20.566,30 €** (Teilpopulation A laut Versorgungsdaten) bis **21.988,48 €** (laut Fachinformation) im Induktionsjahr und von **16.901,73 €** (Teilpopulation A laut Versorgungsdaten) bis **18.130,66 €** (Teilpopulation B laut Versorgungsdaten) in den Folgejahren. Laut Fachinformation fallen in den Folgejahren **17.027,78 €** an. Da aus den vorliegenden Daten nicht ersichtlich ist, ob eine Erhöhung der Dosis oder der Frequenz vorliegt, wurde bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten auf Basis von Versorgungsdaten der Verwurf nicht berücksichtigt.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Mirikizumab ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen. Da Mirikizumab jedoch in der vorliegenden Indikation bislang nicht auf dem deutschen Markt verfügbar ist, existieren noch keine konkreten Versorgungsdaten, sodass nachfolgend qualitativ diskutiert wird, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebietes zu erwarten sind.

Versorgungskontext

Derzeit liegen keine gesicherten populationsbasierten Erhebungen oder klinischen (Langzeit-) Studien in ausreichendem Umfang vor, um belastbare Aussagen hinsichtlich des Versorgungskontexts oder der tatsächlichen Versorgungsanteile im Anwendungsgebiet der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa treffen zu können. Das Gleiche gilt auch für Voraussagen zu künftigen Änderungen dieser Versorgungsanteile.

Die Anzahl der Patienten, die im Rahmen ihrer gesetzlichen Krankenversicherung mit dem Interleukin-Inhibitor Mirikizumab in der Indikation mittelschwere bis schwere aktive Colitis ulcerosa behandelt werden können, wird gemäß Abschnitt 3.2.4 auf 5.121-17.478 Patienten (Teilpopulation A) und 1.799-6.141 Patienten (Teilpopulation B) geschätzt. Hierbei handelt es sich um Patienten mit einer komplizierteren Verlaufsform, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht

mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen. Für diese Patienten, die bereits ambulant oder stationär behandelt wurden, sind gemäß aktuellem Behandlungsalgorithmus verschiedene Behandlungsoptionen verfügbar, die in vielen Fällen seit Jahren im Behandlungsalltag etabliert sind. Hierunter fallen die im Rahmen dieser Nutzenbewertung als ZVT festgelegten TNF- α -Antagonisten Adalimumab, Golimumab und Infliximab, die JAK-Inhibitoren Filgotinib und Tofacitinib, der Integrin-Inhibitor Vedolizumab, der SIP-Rezeptormodulator Ozanimod sowie der Interleukin-Inhibitor Ustekinumab.

Einer aktuellen systematischen Erhebung der WIG2 GmbH zufolge, welche Behandlungsdaten von ca. 4,5 Mio. Kassenpatienten beinhaltet (siehe Abschnitt 3.2.3), wurden von den erfassten Versicherten mit Colitis ulcerosa etwa gleich viele mit den Biologika Adalimumab (9%), Vedolizumab (9,3%) und Infliximab (9,6%) behandelt. Golimumab erhielten 3,1%, Tofacitinib und Ustekinumab jeweils 2,4% (31).

Kontraindikationen

Gemäß Fachinformation ist Mirikizumab in den folgenden Fällen kontraindiziert (7):

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- Klinisch bedeutsame aktive Infektionen (aktive Tuberkulose).

Wirkverlust und Dosisescalation

Trotz der aktuell verfügbaren Arzneimittel besteht durch primäres und sekundäres Therapieversagen auch weiterhin ein erhöhter Bedarf an neuen Therapieoptionen. Im Versorgungsalltag zeigt ein hoher Anteil der Colitis ulcerosa-Patienten ein Nicht-Ansprechen bzw. einen Wirkverlust. Szenarien und Gegebenheiten, unter denen die Therapie mit dem jeweiligen Wirkstoff angepasst oder unter- bzw. abgebrochen werden sollte, sind den jeweiligen Fachinformationen von Mirikizumab und den ZVT Adalimumab, Golimumab, Infliximab, Filgotinib, Tofacitinib, Vedolizumab, Ozanimod und Ustekinumab zu entnehmen. Für Adalimumab, Golimumab, Infliximab, Tofacitinib, Vedolizumab und Ustekinumab sieht die Fachinformation bei einem Nicht-Ansprechen oder einem Wirkverlust in der Erhaltungstherapie die Möglichkeit einer Dosisescalation vor. Hier kann einerseits die verabreichte Dosis erhöht, andererseits auch die Therapie in höheren Dosierungsfrequenzen erfolgen.

Beispielsweise konnten mit Adalimumab behandelte Patienten mit Wirkverlust, von einem Eskalieren der zweiwöchentlich zu gebenden Dosis auf eine wöchentliche Gabe profitieren (32). Auch bei einem Wirkverlust bei Patienten während der Behandlung mit Ustekinumab oder Vedolizumab in der Erhaltungsphase kann eine Erhöhung der Dosisfrequenz hilfreich sein. Für Ustekinumab wird eine Verabreichung jede 8. Woche (konventionell Verabreichung jede 12. Woche) empfohlen (17), für Vedolizumab i.v. schlägt die Fachinformation sogar eine Erhöhung der Dosisfrequenz von jeder achten Woche auf jede vierte Woche vor (18). Hierdurch kommt es für Ustekinumab zu 7 Behandlungen statt der konventionell

vorgesehenen 5, bei Vedolizumab resultieren insgesamt 13 statt der standardgemäß vorgesehenen 7 i.v.-Behandlungen pro Patient pro Jahr.

Neben einer häufigeren Gabe ist auch eine Erhöhung der Wirkstoffdosis möglich, wie dies die jeweilige Fachinformation von Golimumab, Infliximab oder Tofacitinib vorsieht. Bei Patienten mit einem Gewicht <80 kg, die auf die ersten beiden Gaben Golimumab unzureichend angesprochen haben, kann die Behandlung mit 100 mg nach 6 Wochen und einer anschließenden Erhaltungsdosis von 100 mg alle 4 Wochen (anstatt jeweils 50 mg) fortgesetzt werden (24).

Auch Patienten, bei denen es in der Erhaltungstherapie mit Infliximab zu einem Wirkverlust kommt, erhalten eine Dosiserhöhung (33). Dies zeigte eine retrospektive Kohortenstudie, in der bei 38% der Patienten durch Dosiserhöhung auf 10 mg/kg alle 8 Wochen eskaliert wurde sowie bei 62% der Patienten das Dosisintervall verkürzt wurde (35%: 5 mg/kg alle 6 Wochen, 27%: 5 mg/kg alle 4 Wochen). Von den Patienten, die in kürzeren Abständen mit gleichbleibender Wirkstoffmenge (5 mg/kg alle 6 Wochen) therapiert wurden, brauchten jedoch 64% innerhalb von 5 Monaten eine zweite Dosisescalation (v. a. auf 5 mg/kg alle 4 Wochen bzw. auf 10 mg/kg alle 8 Wochen).

Auch für Tofacitinib besteht gemäß Fachinformation die Möglichkeit für patientenindividuelle Dosierungsanpassungen, insbesondere eine Beibehaltung der Induktionsdosis in der Erhaltungsphase (15).

Eine solche Dosisescalation erfolgt laut Literaturdaten bei rund 19-40% der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa in den ersten zwei Jahren (4). Vergleichbare Daten liefert die hier vorgelegte Kassendatenanalyse der WIG2 GmbH. Demnach waren ca. 20%-39% der Patienten von einer Dosisescalation von $\geq 30\%$ und ca. 17%-26% von einer Erhöhung von $\geq 50\%$ betroffen (5). Generell benötigten Patienten der Teilpopulation B (Biologika-Erfahrene) häufiger eine Erhöhung der Dosis oder Frequenz als Patienten der Teilpopulation A (Biologika-Naive). Nach Ende der Induktionsphase waren Dosisescalationen bereits nach durchschnittlich 31 Tagen nötig und hielten im Schnitt bis zu 196 Tage an (5). Die Notwendigkeit von frühen und deutlichen Dosisescalationen in der Versorgungsrealität kann u. a. die Versorgungsanteile im Anwendungsgebiet beeinflussen und zu einer Unterschätzung der für die GKV tatsächlich anfallenden Kosten für die ZVT führen. Auf Basis von Versorgungsdaten entsprechend angepasste Jahrestherapiekosten sind in Abschnitt 3.3.5 ergänzend dargestellt.

Dagegen lässt sich aus den bisher verfügbaren Daten entnehmen, dass bei Mirikizumab im Vergleich zu bestehenden Therapieoptionen, nur wenige Patienten das Ansprechen in der Erhaltungsphase verlieren und dadurch bedingt eine Dosisescalation benötigen. In den seltenen Fällen, in denen ein Verlust des Ansprechens auftritt, besteht für die Patienten die Möglichkeit einer intravenösen Reinduktion. Für Patienten, die initial nach 12 Wochen Induktionstherapie kein Ansprechen erreichen, kann zudem die intravenöse Induktionsphase um drei weitere Infusionen verlängert werden. Die arzneimittelbedingten Kosten für eine intravenöse Gabe von 300 mg Mirikizumab sind identisch zu denen einer subkutanen Gabe von 200 mg.

Therapieabbrüche

Aus dem deutschen Versorgungskontext stehen keine Daten zur Verfügung, welche eine Abschätzung der Therapieabbrüche in der Indikation Colitis ulcerosa ermöglichen. Es ist jedoch bekannt, dass die aktuell verfügbaren Behandlungsoptionen bei zahlreichen Patienten die zugrundeliegenden Entzündungen sowie klinischen Symptome nicht ausreichend kontrollieren können, was häufig in Therapieabbrüchen resultiert. So kam es nach Ablauf eines Jahres bei 45-52% der mit TNF- α -Antagonisten behandelten Patienten zu einem Therapieabbruch (34). In den Studien LUCENT 1 (Induktion) sowie LUCENT 2 (Erhaltung) waren Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse während der Behandlung mit Mirikizumab selten (siehe Modul 4A; (35)). Sowohl in der Induktionsphase als auch in der Erhaltungstherapie, kam es in der Placebo-behandelten Gruppe häufiger zu Therapieabbrüchen als unter Mirikizumab-Therapie. In der Induktionsstudie LUCENT 1 brachen 1,6% (Insgesamt: 3,8%) der Patienten ihre Behandlung mit 300 mg Mirikizumab wegen eines unerwünschten Ereignisses ab. Die entsprechende Therapieabbruchrate in der mit Placebo behandelten Patientengruppe lag mit 7,2% (Insgesamt: 12,2%) deutlich höher. Ebenso kam es in der Erhaltungsstudie LUCENT 2 nur bei 1,5% (Insgesamt: 6,0%) der Patienten zum Abbruch der Behandlung mit 200 mg Mirikizumab wegen eines unerwünschten Ereignisses. Im Placebo-Arm war die entsprechende Abbruchrate mit 8,3% (Insgesamt: 16,8%) erneut deutlich höher. Aufgrund der niedrigen Abbruchraten kann dieser Aspekt zur Prognose der Versorgungsanteile von Mirikizumab vernachlässigt werden.

Patientenpräferenzen

Patientenpräferenzen können individuell sehr unterschiedlich sein und bislang liegen nur begrenzte Erkenntnisse hierzu vor. Da weder in der Studie LUCENT 1, noch in der Studie LUCENT 2 oder in weiteren klinischen Studien mit Mirikizumab Patientenpräferenzen untersucht wurden, liegen keine Daten vor, aus denen sich Auswirkungen der Patientenpräferenzen auf den Versorgungsanteil von Mirikizumab ableiten lassen. Bei der Colitis ulcerosa handelt es sich um eine chronische Erkrankung mit wiederkehrenden Krankheitsschüben, welche die Patienten typischerweise lebenslang begleitet und häufig eine dauerhafte Therapie erfordert. Trotz der im Laufe der letzten Jahre gestiegenen Anzahl an verfügbaren Arzneimitteln steht den Patienten aufgrund der vorgenannten Einschränkungen eine immer noch begrenzte Auswahl an Therapiealternativen zur Verfügung. Primäre Therapieziele bei der Behandlung der Colitis ulcerosa sind ein rasches Erreichen und langfristiges Erhalten einer steroidfreien klinischen und endoskopischen Remission sowie die Verbesserung bzw. Erhaltung der Lebensqualität (36).

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Die Colitis ulcerosa ist eine chronische Erkrankung, die bei der im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Patientenpopulation in der Regel eine kontinuierliche Therapie erfordert. Da die Behandlung mit den bislang verfügbaren Wirkstoffen überwiegend im ambulanten Versorgungsbereich stattfindet, ist davon auszugehen, dass die Therapie mit Mirikizumab ebenfalls überwiegend im ambulanten Bereich erfolgen wird. Da Mirikizumab noch nicht auf dem deutschen Markt verfügbar ist, lassen sich keine quantitativen Angaben zur Anzahl an mit Mirikizumab behandelten Patienten machen.

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.

Welche Marktanteile für Mirikizumab zu erwarten sind und wie die Aufteilung der Verordnungen auf die unterschiedlichen Teilpopulationen für Mirikizumab sein wird, ist zurzeit nicht beurteilbar.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Die Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht eines Deutschen wurden dem aktuell gültigen Mikrozensus von 2017 des Statistischen Bundesamtes entnommen (6).

Die Informationen zum Behandlungsmodus und zum Jahresverbrauch sämtlicher Arzneimittel wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen (Abschnitte 3.3.1 und 3.3.2). Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels Mirikizumab beruhen auf dem Herstellerabgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers. Die Preisangaben zur Berechnung der GKV-Kosten der ZVT Adalimumab, Golimumab, Infliximab, Filgotinib, Tofacitinib, Vedolizumab, Ozanimod und Ustekinumab (Abschnitt 3.3.5) entstammen der LAUER-Steuer (https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx) mit dem Informationsstand vom 01. April 2023.

Die Angaben zu den gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten entsprechen den aktuellen Vorgaben des SGB V. Festbeträge wurden der Festbetragsarzneimittelliste nach § 35 SGB V des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) mit Stand vom 15. April 2023 entnommen (37). Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen und deren

Häufigkeiten (Abschnitt 3.3.5) wurden den Fachinformationen der oben genannten Arzneimittel entnommen. Die EBM-Ziffern, Punktwerte und Kosten der einzelnen GKV-Leistungen entstammen dem EBM der KBV mit dem Stand 2. Quartal 2023 (29) und der Anlage 3 (Stand: 01. November 2021) 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).

Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten im Abschnitt 3.3.5 setzen sich aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 zusammen. Die Berechnungen können dem zugehörigen Excel-Dokument entnommen werden (38).

Die Angaben zu den Versorgungsanteilen beruhen auf der Fachinformation für Mirikizumab (Abschnitt 3.3.6) sowie der durch die Lilly Deutschland GmbH in Auftrag gegebenen Kassendatenanalyse der WIG2 GmbH (31). Zusätzlich wurden Informationen aus weiteren Fachinformationen sowie Publikationen 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. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *The New England journal of medicine*. 2013;369(8):699-710.
2. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *The New England journal of medicine*. 2017;376(18):1723-36.
3. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johans J, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *The New England journal of medicine*. 2019;381(13):1201-14.
4. Danese S, Allez M, van Bodegraven AA, Dotan I, Gisbert JP, Hart A, et al. Unmet Medical Needs in Ulcerative Colitis: An Expert Group Consensus. *Dig Dis*. 2019;37(4):266-83.
5. Diesing J, Richter L, Weinhold I. STUDY REPORT 2022-11976 Ulcerative Colitis Claims Data Analysis in Germany – Treatment patterns and dose escalation. 2023.
6. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. 2023. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#104708>. [Zugriff am: 19.04.2023]
7. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Omvoh® (Mirikizumab) 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/in einem Fertigpen / Omvoh® 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2023.
8. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Humira® (Adalimumab) 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen. Stand: Juni 2021.

9. Galapagos NV. Fachinformation Jyseleca® (Filgotinib) Filmtabletten. Stand: März 2023.
10. Janssen Biologics B.V. Fachinformation Simponi® (Golimumab) 100 mg Injektionslösung Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze. Stand: Februar 2023.
11. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Inflectra™ (Infliximab) 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2022.
12. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation Remicade® (Infliximab) 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2022.
13. Celltrion Healthcare Hungary Kft. Fachinformation Remsima® (Infliximab) 120 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Remsima® 120 mg Injektionslösung im Fertigpen. Stand: Dezember 2022.
14. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Zeposia® (Ozanimod) Hartkapseln. Stand: März 2023.
15. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation XELJANZ® (Tofacitinib) 5 mg/ 10 mg Filmtabletten. Stand: März 2023.
16. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation STELARA® (Ustekinumab) 130 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November 2022.
17. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation STELARA® (Ustekinumab) 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: November 2022.
18. Takeda Pharma A/S. Fachinformation ENTYVIO® (Vedolizumab) 108 mg Injektionslösung. Stand: Oktober 2021.
19. Takeda Pharma A/S. Fachinformation ENTYVIO® (Vedolizumab) 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2022.
20. 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.
21. Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG. Vedolizumab (Entyvio®): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGBV - Modul 3A (Colitis ulcerosa). 2014.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Filgotinib (Colitis ulcerosa) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 1297 2022.
23. LAUER-FISCHER GMBH. Lauer-Taxe Arzneimitteldatenbank. 2023. Verfügbar unter: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/>. [Zugriff am: 26.04.2023]
24. Janssen Biologics B.V. Fachinformation Simponi® (Golimumab) 50 mg Injektionslösung - Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze. Stand: Februar 2023.
25. 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 Secukinumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse (Psoriasis-Arthritis). 2021.
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Vedolizumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 247. 2014.
27. Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-Spitzenverband) und Deutscher Apothekerverband e.V. (DAV). Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung). 2009.

28. Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-Spitzenverband). Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen. Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen 2022.
29. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 2. Quartal 2023.
30. 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) Selpercatinib (neues Anwendungsgebiet: Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, RET-Fusion+, Erstlinie). 2022.
31. Diesing J, Richter L, Weinhold I. Study Report, Claims Data Analysis for Ulcerative Colitis in Germany 2022.
32. Wolf DC, D'Haens GR, Sandborn WJ, Colombel JF, Van Assche G, Robinson AM, et al. Escalation to weekly dosing recaptures response in adalimumab-treated patients with moderately to severely active ulcerative colitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2014;40.
33. Taxonera C, Barreiro-de Acosta M, Calvo M, Saro C, Bastida G, Martín-Arranz MD, et al. Infliximab Dose Escalation as an Effective Strategy for Managing Secondary Loss of Response in Ulcerative Colitis. *Dig Dis Sci*. 2015;60(10):3075-84.
34. Null KD, Xu Y, Pasquale MK, Su C, Marren A, Harnett J, et al. Ulcerative Colitis Treatment Patterns and Cost of Care. *Value Health*. 2017;20(6):752-61.
35. Eli Lilly and Company. LUCENT 1: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Induction Study of Mirikizumab in Conventional-Failed and Biologic-Failed Patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. I6T-MC-AMAN Clinical Study Report. 2022.
36. Kucharzik T, Dignass A, Atreya R, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K, et al. S3-Leitlinie Colitis ulcerosa (Version 6.1) Februar 2023 – AWMF-Registriernummer: 021-009. 2023.
37. Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-Spitzenverband). Festbetragsarzneimittel nach § 35 SGB V. Stand 15.04. 2023. Verfügbar unter: <https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Festbetragee-und-Zuzahlungen/Festbetragee/node.html;jsessionid=05709E41510197FFDC9058962D7C3697.intranet242>. [Zugriff
38. Lilly Deutschland GmbH. Modul 3A – Schritte zur Berechnung der Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3. 2023.

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.

Im Folgenden werden die Anforderungen, die sich für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben, anhand von Auszügen aus der Fachinformation von Mirikizumab (1) dargestellt.

Dosierung und Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel ist zur Anwendung unter Anleitung und Aufsicht eines Arztes vorgesehen, der in der Diagnose und Behandlung von Colitis ulcerosa Erfahrung hat.

Omvo[®] 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung sollte nur für die Induktionsdosis verwendet werden.

Dosierung

Das empfohlene Dosierungsschema für Mirikizumab ist zweistufig.

Induktionsdosis

Die Induktionsdosis beträgt jeweils 300 mg als intravenöse Infusion über mindestens 30 Minuten in den Wochen 0, 4 und 8.

Erhaltungsdosis

Die Erhaltungsdosis beträgt 200 mg (d. h. zwei Fertigspritzen oder zwei Fertigpens) als subkutane Injektion alle 4 Wochen nach Abschluss der Induktionsphase.

Die Patienten sollten nach der 12-wöchigen Induktionsphase untersucht werden und bei adäquatem therapeutischem Ansprechen auf die Erhaltungsdosierung umgestellt werden. Bei Patienten, die in Woche 12 der Induktionsphase keinen adäquaten therapeutischen Nutzen erzielen, kann Mirikizumab 300 mg als intravenöse Infusion in den Wochen 12, 16 und 20 fortgesetzt werden (erweiterte Induktionstherapie). Wenn mit der zusätzlichen intravenösen Therapie ein therapeutischer Nutzen erzielt wird, können die Patienten ab Woche 24 mit einer subkutanen Erhaltungsdosis von Mirikizumab (200 mg) alle 4 Wochen beginnen. Mirikizumab sollte bei Patienten, die bis Woche 24 keinen therapeutischen Nutzen durch eine erweiterte Induktionstherapie zeigen, abgesetzt werden.

Patienten, die während der Erhaltungstherapie das therapeutische Ansprechen verlieren, können 300 mg Mirikizumab als intravenöse Infusion alle 4 Wochen für insgesamt 3 Dosen

(Reinduktion) erhalten. Wenn durch diese erneute intravenöse Therapie ein klinischer Nutzen erzielt wird, können Patienten die subkutane Gabe von Mirikizumab alle 4 Wochen wieder aufnehmen. Die Wirksamkeit und Sicherheit einer wiederholten Reinduktionstherapie wurden nicht untersucht.

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen nur eingeschränkte Informationen für Personen im Alter ab 75 Jahren vor.

Nieren- oder Leberfunktionsstörung

Omvo[®] wurde bei diesen Patientenpopulationen nicht untersucht. Im Allgemeinen ist nicht zu erwarten, dass diese Erkrankungen einen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von monoklonalen Antikörpern haben. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Omvo[®] bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es sind keine Daten verfügbar. Es gibt im Anwendungsgebiet Colitis ulcerosa keinen relevanten Nutzen von Omvo[®] bei Kindern unter 2 Jahren.

Art der Anwendung

Omvo[®] 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt. Jede Durchstechflasche ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Verabreichung der verdünnten Lösung

Das Besteck für die intravenöse Verabreichung (Infusionsleitung) sollte an den vorbereiteten Infusionsbeutel angeschlossen und die Leitung vorgefüllt werden. Die Infusion sollte mindestens über 30 Minuten verabreicht werden.

Am Ende der Infusion sollte die Infusionsleitung mit 0,9%-iger (9 mg/ml) Natriumchloridlösung oder 5%-iger Glucoselösung zur Injektion gespült werden, um sicherzustellen, dass eine vollständige Dosis verabreicht wurde. Die Spülung sollte mit der gleichen Rate wie die Omvo[®]-Verabreichung erfolgen. Die Zeit, die erforderlich ist, um die Omvo[®]-Lösung aus der Infusionsleitung zu spülen, kommt zu der mindestens 30-minütigen Infusionszeit hinzu.

Gegenanzeigen

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

Klinisch bedeutsame aktive Infektionen (aktive Tuberkulose).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Überempfindlichkeitsreaktionen

In klinischen Studien wurde über Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Die meisten waren leicht oder moderat, schwere Reaktionen traten gelegentlich auf. Wenn eine schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion, einschließlich Anaphylaxie, auftritt, muss Mirikizumab sofort abgesetzt und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Infektionen

Mirikizumab kann das Risiko einer schweren Infektion erhöhen. Die Behandlung mit Mirikizumab sollte bei Patienten mit einer klinisch bedeutsamen aktiven Infektion nicht begonnen werden, bis die Infektion abgeklungen ist oder adäquat behandelt wird. Risiken und Nutzen der Behandlung sollten vor Beginn der Anwendung von Mirikizumab bei Patienten mit einer chronischen Infektion oder einer Vorgeschichte mit rezidivierenden Infektionen abgewogen werden. Patienten sollten angewiesen werden, ärztlichen Rat einzuholen, wenn Anzeichen oder Symptome einer klinisch bedeutsamen akuten oder chronischen Infektion auftreten. Wenn sich eine schwere Infektion entwickelt, sollte das Absetzen von Mirikizumab in Erwägung gezogen werden, bis die Infektion abgeklungen ist.

Bewertung des Tuberkulose-Status vor Behandlungsbeginn

Vor Beginn der Behandlung sollten Patienten auf eine Infektion mit Tuberkulose untersucht werden. Patienten, die Mirikizumab erhalten, sollten während und nach der Behandlung auf Anzeichen und Symptome einer aktiven Tuberkulose überwacht werden. Bei Patienten mit latenter oder aktiver Tuberkulose in der Vorgeschichte, bei denen ein adäquater Behandlungsverlauf nicht bestätigt werden kann, sollte vor Beginn der Behandlung eine Anti-Tuberkulose-Therapie in Erwägung gezogen werden.

Hepatische Enzymerhöhungen

Fälle von arzneimittelinduzierter Leberschädigung (einschließlich eines Falles, der die Kriterien des Hy'schen Gesetzes erfüllte) traten bei Patienten auf, die Mirikizumab in klinischen Studien erhielten. Leberenzyme und Bilirubin sollten zu Behandlungsbeginn und monatlich während der Induktion (ggf. einschließlich einer verlängerten Induktionsphase) bestimmt werden. Danach sollten Leberenzyme und Bilirubin (alle 1-4 Monate) gemäß des Versorgungsstandards und nach klinischer Indikation überwacht werden. Wenn Anstiege der Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) beobachtet werden und eine arzneimittelinduzierte Leberschädigung vermutet wird, muss Mirikizumab abgesetzt werden, bis diese Diagnose ausgeschlossen ist.

Impfungen

Vor Beginn der Therapie mit Mirikizumab sollte der Abschluss aller Impfungen gemäß den aktuellen Impfempfehlungen in Erwägung gezogen werden. Vermeiden Sie die Anwendung von Lebendimpfstoffen bei Patienten, die mit Mirikizumab behandelt werden. Es liegen keine Daten zum Impfansprechen auf Lebend- oder Totimpfstoffe vor.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 60 mg Natrium pro 300 mg-Dosis, entsprechend 3 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g.

Wenn die Zubereitung mit einer 0,9 %-igen (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung erfolgt, wird durch diese eine Natriummenge im Bereich von 177 mg (für einen 50 ml-Beutel) bis 885 mg (für einen 250 ml-Beutel) verabreicht, entsprechend 9-44 % der von der WHO empfohlenen maximalen Tagesdosis. Diese Menge addiert sich zu der durch das Arzneimittel ohnehin aufgenommenen Menge.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. In Studien zu Colitis ulcerosa hatte die gleichzeitige Anwendung von Kortikosteroiden oder oralen Immunmodulatoren keinen Einfluss auf die Sicherheit von Mirikizumab. Populationspharmakokinetische Datenanalysen zeigten, dass die Clearance von Mirikizumab durch die gleichzeitige Verabreichung von 5-ASA, Kortikosteroiden oder oralen Immunmodulatoren (Azathioprin, Mercaptopurin, Thioguanin und Methotrexat) bei Patienten mit Colitis ulcerosa nicht beeinflusst wurde.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während und für mindestens 10 Wochen nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Mirikizumab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität. Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Omvoh® während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillen

Es ist nicht bekannt, ob Mirikizumab in die Muttermilch übergeht. Es ist bekannt, dass humane IgG-Antikörper in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch übergehen, die kurze Zeit später niedrige Konzentrationen erreichen; folglich kann ein Risiko für den gestillten Säugling während dieses kurzen Zeitraums nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die

Behandlung mit Omvoh® verzichtet werden soll bzw. die Behandlung zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fruchtbarkeit

Die Wirkung von Mirikizumab auf die menschliche Fertilität wurde nicht untersucht.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

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

Für die Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine Abweichungen von den zuvor genannten Anforderungen zu berücksichtigen.

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.

In Annex II B der europäischen Zulassungstexte werden folgende Angaben gemacht (2):

Das Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht.

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

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

Für die Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine Abweichungen von den zuvor genannten Anforderungen zu berücksichtigen.

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.

Nicht zutreffend.

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

Für die Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine Abweichungen von den zuvor genannten Anforderungen zu berücksichtigen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Der Risk-Management-Plan (RMP) ist Bestandteil der Zulassungsunterlagen (3). Für die wichtigsten ermittelten Sicherheitsbedenken bei der Anwendung von Mirikizumab sieht der RMP routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung vor sowie eine Kennzeichnung in den entsprechenden Abschnitten der Fachinformation (1), siehe Tabelle 3-28.

Tabelle 3-28: Zusammenfassung der Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung sowie Kennzeichnung in der Fachinformation

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken	
Keine	
Wichtige potenzielle Risiken	
Schwerwiegende Infektionen	Routinemäßige Kommunikation zum Risiko: Abschnitte 4.3 und 4.4 der Fachinformation Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung in Form von Empfehlungen zu spezifischen klinischen Maßnahmen, um das Risiko zu beherrschen: Abschnitt 4.3 der Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> • Kontraindikation für Mirikizumab im Falle des Vorliegens von klinisch bedeutsamen aktiven Infektionen (aktive Tuberkulose) Abschnitt 4.4 der Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> • Empfehlungen im Falle des Vorliegens von chronischen

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Infektionen oder dem wiederholten Auftreten zurückliegender Infektionen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Empfehlungen im Falle des Auftretens von Anzeichen oder Symptomen klinisch bedeutsamer akuter oder chronischer Infektionen • Empfehlungen im Falle des Auftretens einer schweren Infektion • Empfehlungen für die Testung auf Tuberkulose sowie Überwachung auf Anzeichen und Symptome einer aktiven Tuberkulose • Empfehlungen im Falle des Vorliegens einer zurückliegenden latenten oder aktiven Tuberkulose, für die eine angemessene Behandlung nicht nachgewiesen werden konnte
Schwere Schädigung der Leber	<p>Routinemäßige Kommunikation zum Risiko: Abschnitt 4.4 der Fachinformation</p> <p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung in Form von Empfehlungen zu spezifischen klinischen Maßnahmen, um das Risiko zu beherrschen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Empfehlungen zur regelmäßigen Überwachung der Leberfunktion • Empfehlungen im Falle des Verdachts auf Leberschädigung
Malignitäten	Routinemäßige Kommunikation zum Risiko: Nicht zutreffend
Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)	Routinemäßige Kommunikation zum Risiko: Nicht zutreffend
Reproduktions- und Entwicklungstoxizität	<p>Routinemäßige Kommunikation zum Risiko: Abschnitt 4.6 der Fachinformation</p> <p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung in Form von Empfehlungen zu spezifischen klinischen Maßnahmen, um das Risiko zu beherrschen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Empfehlungen bezüglich Verhütung • Empfehlungen für die Verwendung von Mirikizumab während der Schwangerschaft • Empfehlungen bezüglich des Stillens während der Mirikizumab-Behandlung
<p>Quellen: (1, 3)</p> <p>MACE: Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (Major Adverse Cardiovascular Event)</p>	

Es sind keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung geplant.

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

Für die Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine Abweichungen von den zuvor genannten Anforderungen zu berücksichtigen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es sind keine über die aufgeführten Anforderungen der Fachinformation und des RMP hinausgehenden Anforderungen für eine qualitätsgesicherte Anforderung zu berücksichtigen.

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

Für die Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine Abweichungen von den zuvor genannten Anforderungen zu berücksichtigen.

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 wurden der Fachinformation, der Summary of Product Characteristics (SmPC) und dem RMP zu Mirikizumab 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. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Omvoh® (Mirikizumab) 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/in einem Fertigpen / Omvoh® 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2023.
2. European Medicines Agency (EMA). Omvoh® EPAR: Produktinformation. 2023.
3. Eli Lilly and Company. EU Risk Management Plan (Version 0.4) Mirikizumab. 2023.

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 3-29 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 3-29 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 3-29: 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	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-Complex (außer BCG) (GOP: 32670) Thorax-Röntgenaufnahme; Übersichtsaufnahme der Brustorgane, eine Ebene (GOP: 34240)	Vor Beginn der Behandlung sollten Patienten auf eine Infektion mit Tuberkulose (TBC) untersucht werden. Abschnitt 4.4, Seite 1 und 2	Ja
2	Lebertransaminasen- und Bilirubinwerte: GOT (GOP: 32069) GPT (GOP: 32070) Gamma-GT (GOP: 32071) Bilirubin gesamt (GOP: 32058)	Leberenzyme und Bilirubin sollten zu Behandlungsbeginn und monatlich während der Induktion (ggf. einschließlich einer verlängerten Induktionsphase) bestimmt werden. Danach sollten Leberenzyme und Bilirubin (alle 1-4 Monate) gemäß des	Ja

		Versorgungsstandards und nach klinischer Indikation überwacht werden. Abschnitt 4.4, Seite 1 und 2	
BCG: Bacillus Calmette-Guérin; CFP-10: 10 kDa Culture Filtrate Protein; ESAT-6: Early Secreted Antigenic Target 6 kDa; Gamma-GT: Gamma-Glutamyltransferase; GOP: Gebührenordnungsposition; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; TBC: Tuberkulose			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand Fachinformation: Mai 2023 (1)

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-29, 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 3-29 bei.

Alle zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-29 sind bereits vollständig im aktuell gültigen Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) abgebildet.

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

Stand EBM: 2. Quartal 2023 (2)

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Omvoh® (Mirikizumab) 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/in einem Fertigpen / Omvoh® 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2023.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 2. Quartal 2023.