

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Risankizumab (Skyrizi®)*

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

### **Modul 3 A**

*Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven  
Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine  
konventionelle Therapie oder eine Biologikatherapie  
unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen  
haben oder nicht mehr darauf ansprechen*

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

Stand: 19.08.2024

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	27
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	32
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	36
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	37
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	38
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	46
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	46
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	55
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	57
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	60
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	72
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	75
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	75
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	76
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	79
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	79
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	84
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	84
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	85
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	88
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	88
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	88
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	89
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	91

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Klassifikation der Colitis ulcerosa nach Truelove und Witts .....	20
Tabelle 3-2: Montreal-Klassifikation der Colitis ulcerosa .....	20
Tabelle 3-3: ICD-10-GM .....	21
Tabelle 3-4: Herleitung der Prävalenz erwachsener Patienten mit CU in Deutschland.....	29
Tabelle 3-5: Inzidenz der Colitis ulcerosa in Deutschland .....	30
Tabelle 3-6: 5-Jahres-Prognose für die 1-Jahres-Prävalenz der CU in der erwachsenen deutschen Bevölkerung .....	30
Tabelle 3-7: 5-Jahres-Prognose für die 1-Jahres-Inzidenz der CU in der deutschen Gesamtbevölkerung.....	31
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	32
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	36
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	47
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	52
Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	55
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	58
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	60
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	67
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	68
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	73
Tabelle 3-18: Identifizierte und potenzielle Risiken sowie fehlende Informationen bei der Anwendung von Risankizumab und entsprechende Maßnahmen zur Risikominimierung .....	85
Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	89

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Immunpathogenese von CED .....	14
Abbildung 2: Verlaufskurven der Colitis ulcerosa.....	16
Abbildung 3: Therapiealgorithmus nach der aktualisierten S3-Leitlinie .....	23
Abbildung 4: Herleitung der Prävalenz der CU .....	28
Abbildung 5: Ableitung der Anzahl der Patienten bzw. der GKV-Patienten in der Zielpopulation und den Populationen A und B .....	34

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ASA	Aminosalicylsäure (Aminosalicylic Acid)
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
CD	Cluster of Differentiation
CED	Chronisch-entzündliche Darmerkrankung
CFP-10	Culture Filtrate Protein 10
CRP	C-reaktives Protein
CU	Colitis ulcerosa
DC	Dendritische Zelle (Dendritic Cell)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Desoxyribonucleic Acid)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	European Public Assessment Report
ESAT-6	Early Secreted Antigenic Target of 6 kDa
ESR	Erythrozytensedimentationsrate
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
HBc	Hepatitis-B-Core
HBs	Hepatitis-B-Surface
HBV	Hepatitis-B-Virus
HR	Hazard-Ratio
IBD-DICE	Inflammatory Bowel Disease – Determinants, Incidence and Consequences of Corticosteroid Excess
IBD-PODCAST	Proportion of Inadequate Disease Control and Strategy of Treatment in Inflammatory Bowel Disease
ICD-10-GM	Internationale Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, deutsche Version (International Classification of Diseases – German Modification)
IFN	Interferon
IL	Interleukin

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ILC3	Lymphoide Zellen des angeborenen Immunsystems vom Typ 3 (Type 3 Innate Lymphoid Cells)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
i.v.	Intravenös
JAK	Januskinase
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KI	Konfidenzintervall
KRK	Kolorektales Karzinom
MACE	Major Adverse Cardiac Events
MAdCAM-1	Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule 1
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorisation Holder)
MC	Morbus Crohn
MTX	Methotrexat
MW	Mittelwert
NF-κB	Nukleärer Faktor-κB
PDE4	Phosphodiesterase 4
p.o.	Peroral
PZN	Pharmazentralnummer
R	Rezeptor
RMP	Risk-Management-Plan
S1P	Sphingosin 1-Phosphat
s.c.	Subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch
SMAD 7	Suppressor of Mothers Against Decapentaplegic Homolog 7
SmPC	Produktinformation (Summary of Product Characteristics)
STAT	Signal Transducers and Activators of Transcription
TB	Tuberkulose
T <sub>E</sub>	T-Effektorzelle
TGF	Transformierender Wachstumsfaktor (Transforming Growth Factor)
Th	T-Helferzelle

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
TLR-9	Toll-like Rezeptor 9
TNF	Tumornekrosefaktor
Treg	Regulatorische T-Zelle
TrG	Tragende Gründe
VCAM-1	Vascular Cell Adhesion Protein 1
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**Hinweis zur Verwendung geschlechtergerechter Sprache**

Das in diesem Text gewählte generische Maskulinum bezieht sich ausdrücklich auf alle Geschlechteridentitäten.

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

#### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Risankizumab wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa (CU) bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen (1).

Für das vorliegende Anwendungsgebiet hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) zuletzt im Beschluss zu Mirikizumab die folgenden zwei Populationen mit entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapien (ZVT) bestimmt:

- **„Population A:** Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.
  - Ein Tumornekrosefaktor (TNF)- $\alpha$ -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Vedolizumab oder Ustekinumab oder Ozanimod
- **Population B:** Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf ein Biologikum (TNF- $\alpha$ -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.
  - Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder Filgotinib oder Ozanimod oder ein TNF- $\alpha$ -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab)“ (2)

Bezüglich der ZVT für die Population B führt der G-BA in seinen Tragenden Gründen (TrG) aus, dass in dieser Therapielinie ein Wechsel der Wirkstoffklasse oder ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse als zweckmäßig erachtet wird (3). Bei einem primären Therapieversagen auf einen TNF- $\alpha$ -Antagonisten ist der Wechsel auf eine andere Wirkstoffklasse angezeigt; bei einem sekundären Therapieversagen auf einen TNF- $\alpha$ -Antagonisten kann der Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse in Erwägung gezogen werden. Der Wechsel sollte nach einer möglichen Therapieintensivierung erfolgen. Die Anpassung im Wortlaut (ohne "ein Wechsel der Therapie auf") gegenüber der vorherigen ZVT-Bestimmung für diese Population, beispielsweise im Beschluss zu Upadacitinib (4), wird als rein redaktionelle Änderung bezeichnet (3).

### 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).*

Für das vorliegende Dossier wurde von AbbVie keine erneute Beratung zur ZVT beim G-BA angefordert. Die Festlegung der ZVT im vorliegenden Anwendungsgebiet war bereits Gegenstand eines Beratungsgesprächs mit dem G-BA zum Wirkstoff Risankizumab am 31. Juli 2017 (Beratungsanforderung: 2017-B-083) (5). Mit Schreiben vom 17. Juni 2021

(Beratungsanforderung: 2021-B-146-z) wurde die ZVT für das Anwendungsgebiet mittelschwere bis schwere aktive CU aktualisiert (6). Durch nachfolgende Beschlüsse zur Nutzenbewertung wurde die ZVT erneut geändert (4, 7, 8).

Die letzte Aktualisierung der ZVT erfolgte im Beschluss zu Mirikizumab (siehe Abschnitt 3.1.1) (2). Diese ZVT wird für die Darstellung im vorliegenden Dossier herangezogen.

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

Im vorliegenden Anwendungsgebiet CU fand ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zum Wirkstoff Risankizumab im Jahr 2017 statt (5, 6). Die aktuellste Bestimmung der ZVT im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde vom G-BA jedoch im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens von Mirikizumab durchgeführt (2). Da sich die Anwendungsgebiete im Wortlaut zwischen Risankizumab und Mirikizumab nicht wesentlich unterscheiden, sind die im Verfahren zu Mirikizumab festgelegten ZVT auch für Risankizumab gültig. AbbVie geht von der Übertragbarkeit der im Beschluss zu Mirikizumab festgelegten ZVT-Auswahl auf das zu bewertende Arzneimittel aus.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

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

Die verwendeten Informationen wurden der Fachinformation zu Risankizumab sowie dem vorliegenden Schriftverkehr zu dem Beratungsgespräch beim G-BA und Beschlüssen des G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet entnommen.

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Skyrizi® 600 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Skyrizi® 360 mg/Skyrizi® 180 mg Injektionslösung in einer Patrone. Skyrizi® 90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Risankizumab). Stand: Juli 2024.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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). Mirikizumab (Colitis Ulcerosa, vorbehandelt). 2024. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6409/2024-01-18\\_AM-RL-XII\\_Mirikizumab\\_D-950.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6409/2024-01-18_AM-RL-XII_Mirikizumab_D-950.pdf). [Zugriff am: 03.07.2024]
3. 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) Mirikizumab (Colitis ulcerosa, vorbehandelt). 2024. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10144/2024-01-18\\_AM-RL-XII\\_Mirikizumab\\_D-950\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10144/2024-01-18_AM-RL-XII_Mirikizumab_D-950_TrG.pdf). [Zugriff am: 02.08.2024]
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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). Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: Colitis Ulcerosa, vorbehandelt). 2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5874/2023-02-16\\_AM-RL-XII\\_Upadacitinib-Colitis-ulcerosa\\_D-848\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5874/2023-02-16_AM-RL-XII_Upadacitinib-Colitis-ulcerosa_D-848_BAnz.pdf). [Zugriff am: 03.07.2024]
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2017-B-083. 2017.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beratungsanforderung 2021-B-146-z (2017-B-083). Risankizumab zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis Ulcerosa. 2021.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5432/2022-05-19\\_AM-RL-XII\\_Filgotinib\\_D-743.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5432/2022-05-19_AM-RL-XII_Filgotinib_D-743.pdf). [Zugriff am: 03.07.2024]
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Ozanimod (Neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa). 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5463/2022-06-16\\_AM-RL-XII\\_Ozanimod\\_D-769\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5463/2022-06-16_AM-RL-XII_Ozanimod_D-769_BAnz.pdf). [Zugriff am: 03.07.2024]

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

#### **Beschreibung der Colitis ulcerosa**

CU und Morbus Crohn (MC) sind die häufigsten chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) weltweit (1, 2). Die CU ist eine chronische, idiopathische Entzündung der Mukosa des Gastrointestinaltrakts, die sich vom Rektum ausgehend zum proximalen Kolon erstreckt, progressiv verläuft und epitheliale Zellen der Mukosa betrifft (3-8). Eine durch die Entzündung ausgelöste Barriestörung der epithelialen Zellschicht der Mukosa erlaubt das Eindringen pathogener Organismen in die unterliegende Lamina propria. Dies löst eine Immunantwort aus, welche eine Entzündungskaskade im Verdauungstrakt bei Patienten mit CU manifestiert (9, 10). Zudem sind eine genetische Prädisposition, Umwelteinflüsse, eine veränderte Zusammensetzung des intestinalen Mikrobioms und die Reaktivität des intestinalen Immunsystems tragende Säulen des multifaktoriellen Ursprungs der CU (11). Das Erreichen einer endoskopischen und histologischen Heilung der mukosalen Entzündung ist assoziiert mit einer verbesserten klinischen Langzeitremission, einer Reduktion des Risikos einer Kolektomie und einer Verringerung des Steroidverbrauchs (7, 12, 13). Das primäre Therapieziel in der Behandlung der CU wurde in einem Review von Kucharzik und Kollegen als eine „endoskopisch bestätigte Heilung der Mukosa“ definiert (11).

Der heterogene Verlauf der CU ist geprägt durch akute Phasen, deren Symptomatik durch blutige Diarrhoen, Tenesmen und imperativen Stuhlgang gekennzeichnet ist, die sich mit Phasen der Remission abwechseln (4-7, 11). Je nach Ausprägung und Schwere der CU können akute Schübe starke systemische Begleitsymptome wie Erschöpfung, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Dehydrierung, Übelkeit und Fieber auslösen (4, 7).

Die CU geht insbesondere aufgrund des jungen Diagnosealters, des blutigen, imperativen Stuhlgangs und des kontinuierlichen Wiederaufflammens der Hauptsymptomatik nach Phasen der Remission, mit dramatischen physischen und psychischen Belastungen einher (5, 14, 15). Dies hat eine extreme Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patienten zur Folge, die zu Schwierigkeiten im sozialen Umfeld führen (5, 15). Eine französische Querschnittstudie zur Krankheitslast bei Patienten mit CED aus dem Jahr 2016 zeigte, dass die Hälfte der Patienten eine sehr geringe Lebensqualität, Fatigue, starke Beeinträchtigung der Arbeitsfähigkeit und psychosoziale Konsequenzen, v. a. soziale Isolation, Angstzustände und Depressionen

berichteten (16). Obwohl sich die CU in jedem Lebensalter entwickeln kann, verläuft die Inzidenzkurve der CU, stratifiziert nach dem Alter der Erstdiagnose, bimodal mit einem Inzidenz-Hoch in der 2. und 3. Lebensdekade, gefolgt von einem zweiten Hoch zwischen der 5. und 8. Lebensdekade (6, 7, 14, 17).

### **Ätiologie und Pathogenese der Colitis ulcerosa**

Die zugrundeliegenden Ursachen der CU sind noch nicht vollständig geklärt (6, 8-11, 18). Für die Entstehung dieser immun-vermittelten, chronisch-entzündlichen Erkrankung des Darms ist ein komplexes Zusammenspiel multipler Faktoren ursächlich: Eine genetische Prädisposition, Umwelteinflüsse, eine veränderte Zusammensetzung des intestinalen Mikrobioms und die Reaktivität des intestinalen Immunsystems sind hierbei von zentraler Bedeutung (5, 8, 11).

Genom-weite Assoziationsstudien ermöglichten es, über 200 Gene zu identifizieren, die in der Entwicklung einer CED eine Rolle spielen. Zahlreiche dieser Gene sind an Entzündungsprozessen, der Unterscheidung von kommensalen und pathogenen Mikroorganismen oder an der Aufrechterhaltung der intestinalen Barriere beteiligt (11, 19).

Weitere Risikofaktoren, welche die Entwicklung einer CU begünstigen und von globaler Bedeutung sind, umfassen Faktoren, die direkt das intestinale Mikrobiom und infolgedessen auch die Reaktivität des intestinalen Immunsystems beeinflussen. Zu nennen sind hier vor allem die Einnahme von Antibiotika, Ernährungsumstellungen, die Verwendung von Lebensmittelzusatzstoffen und psychiatrische Komorbiditäten (8, 11).

Die Hauptfunktion des gastrointestinalen Immunsystems ist es, pathogene Mikroorganismen von kommensalen Mikroorganismen zu unterscheiden, ihre Verbreitung zu regulieren und über geeignete inflammatorische Abwehrmechanismen zu bekämpfen (8, 11). Kommt es zu Defekten in der Integrität der epithelialen Barriere der Mukosa und zu einer Fehlregulation der angeborenen und adaptierten Immunantwort, können pathogene Antigene oder extrinsische Pathogene die Darmbarriere überwinden und die gastrointestinale Immunantwort stören. Das hat die Aktivierung einer Entzündungskaskade zur Folge, die von zentraler Bedeutung in der Entwicklung der CU in genetisch prädisponierten Personen ist (7, 9, 20). Es wurden zahlreiche Komponenten des mukosalen Immunsystems, u. a. lymphoide Zellen, Makrophagen, dendritische Zellen (Dendritic Cells, DC), T- und B-Zellen der adaptiven Immunantwort und proinflammatorische Zytokine, identifiziert, die an der Manifestation der intestinalen Entzündung beteiligt sind und eine zentrale Rolle in der Pathogenese der CU spielen (8, 21). Diese Zytokine übertragen anti- und proinflammatorische Signale und bedingen in einer Folgereaktion die Ausdifferenzierung von Cluster of Differentiation (CD)<sup>4+</sup>-Zellen zu T-Helferzellen (Th) vom Typ Th1, Th2 und Th17 sowie regulatorischen T-Zellen (Treg) (2, 9, 22, 23).

Ein Ungleichgewicht zwischen der proinflammatorischen Reaktion der Th1-, Th2- und Th17-T-Effektorzellen gegenüber der antiinflammatorischen Reaktion der Treg-T-Zellen resultiert in einem Überschuss an proinflammatorischen Zytokinen. Dadurch manifestiert sich die lokale Entzündung im Verdauungstrakt bei Patienten mit CU (2, 9, 21).

Bei der Entzündungsreaktion im Darm (Abbildung 1) spielt das proinflammatorische Zytokin Interleukin (IL)-23 eine zentrale Rolle (24-26).

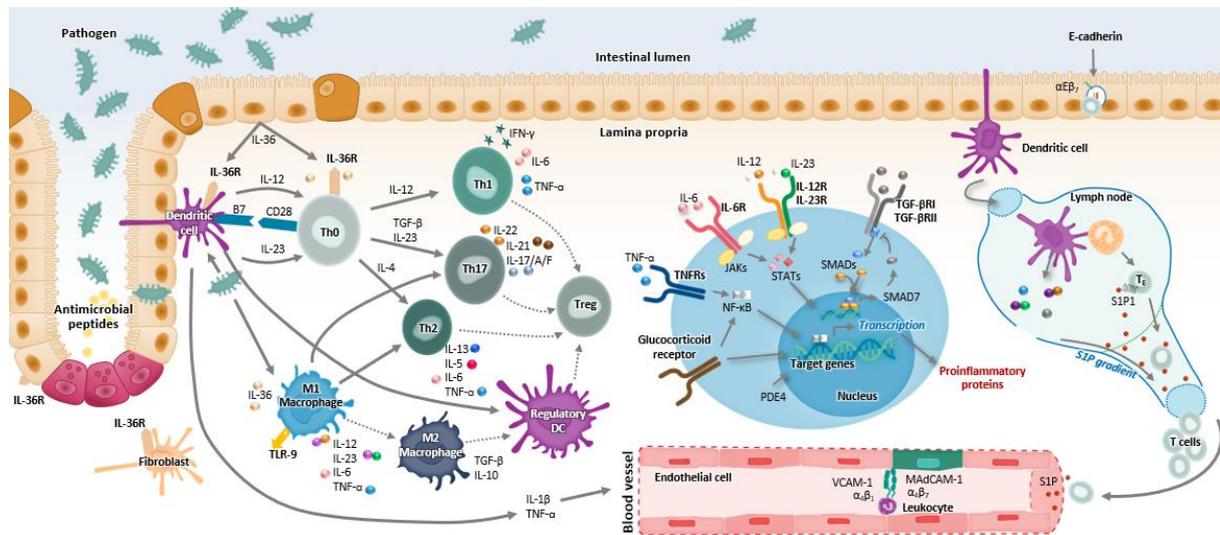


Abbildung 1: Immunpathogenese von CED

CD: Cluster of Differentiation; CED: Chronisch-entzündliche Darmerkrankung; DC: Dendritische Zelle; IFN: Interferon; IL: Interleukin; JAK: Januskinase; MAdCAM-1: Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule 1; NF-κB: Nukleärer Faktor-κB; PDE4: Phosphodiesterase 4; R: Rezeptor; S1P: Sphingosin 1-Phosphat; SMAD7: Suppressor of Mothers Against Decapentaplegic Homolog 7; STAT: Signal Transducer and Activator of Transcription; T<sub>E</sub>: T-Effektorzelle; TGF: Transformierender Wachstumsfaktor; Th: T-Helferzelle; TLR-9: Toll-like Rezeptor 9; TNF: Tumornekrosefaktor; Treg: Regulatorische T-Zelle; VCAM-1: Vascular Cell Adhesion Protein 1

Quelle: Modifiziert nach (22, 27-29)

IL-23 ist ein entscheidender Faktor für die Erhaltung und die Expansion der proinflammatorischen Th17-Zellen sowie der Aktivierung von  $\gamma\delta$ -T-Zellen und lymphoiden Zellen des angeborenen Immunsystems vom Typ 3 (Type 3 Innate Lymphoid Cells, ILC3) und der damit verbundenen Entzündungsreaktion. Die unkontrollierte Entzündung führt zu einer Schädigung der Mukosa, die unbehandelt mit Darmbeschwerden sowie Komplikationen einhergeht (23, 25, 26). Die Blockade der IL-23-vermittelten Signalkaskade und somit der Ausschüttung weiterer proinflammatorischer Zytokine kann die Entzündungsreaktion unterbrechen und das Gleichgewicht zwischen anti- und proinflammatorischen Reaktionen im Verdauungssystem bei Patienten mit CU wiederherstellen (23, 30)

Durch das Unterbrechen der Entzündungskaskade kann bei Patienten mit CU eine steroidfreie Remission sowie eine objektiv feststellbare und mit positiven Effekten assoziierte Heilung der Mukosa induziert werden (31). Infolgedessen verbessert sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten mit CU signifikant und das Risiko einen Rückfall zu erleiden oder schwerwiegende Komplikationen zu entwickeln, minimiert sich (13, 31, 32). Ebenso minimiert sich das Risiko für Hospitalisierungen und Operationen durch das Erreichen einer Mukosaheilung (33).

## Symptomatik

Das Krankheitsbild der CU ist heterogen. Bei dieser komplexen, multifaktoriellen, chronisch-entzündlichen Erkrankung des Darms, insbesondere des Kolons, intermittieren Phasen der Remission und Phasen akuter Schübe (6-8, 10, 11, 20, 34-36). Nur sehr selten zeigt sich ein einzelner akuter Schub gefolgt von einer prolongierten Remissionsphase (4-6, 11, 34, 35).

Das Auftreten klinischer Symptome ist abhängig von der Ausbreitung der Entzündungsreaktion (7). Klassische Symptome der aktiven CU umfassen eine hohe Stuhlfrequenz, blutige Diarrhoen (> 90 %) mit oder ohne Schleimabgang, imperativen Stuhl drang (> 70 %), Tenesmen (> 70 %) und abdominale Schmerzen unterschiedlicher Schweregrade (4-7, 11). Bei einem Großteil der Patienten treten, aufgrund eines schweren Verlaufs, zusätzlich Fatigue, Fieber, Dehydrierung und Gewichtsverlust auf (7, 18, 37).

Schätzungsweise bei der Hälfte aller CU-Patienten verläuft die Krankheit chronisch-persistierend oder chronisch-wiederkehrend (11, 38). In einer populationsbasierten Kohortenstudie wurde die Ausprägung der CU nach den Montreal-Kriterien endoskopisch 1, 5, 10 und 20 Jahre nach Erstdiagnose untersucht (38, 39). Der klinische Verlauf wurde vier vordefinierten Verlaufskurven zugeordnet (siehe Abbildung 2) (38, 39). In Kurve 1 ist der Verlauf einer initial hohen Krankheitsaktivität, gefolgt von einer Remission oder milden intestinalen Symptomen dargestellt. Kurve 2 zeigt eine initial niedrige Krankheitsaktivität gefolgt von einer Steigerung der Schwere der intestinalen Symptome. Weitere Verlaufsformen sind chronisch-anhaltende intestinale Symptome (Kurve 3) oder chronisch-intermittierende intestinale Symptome (Kurve 4).

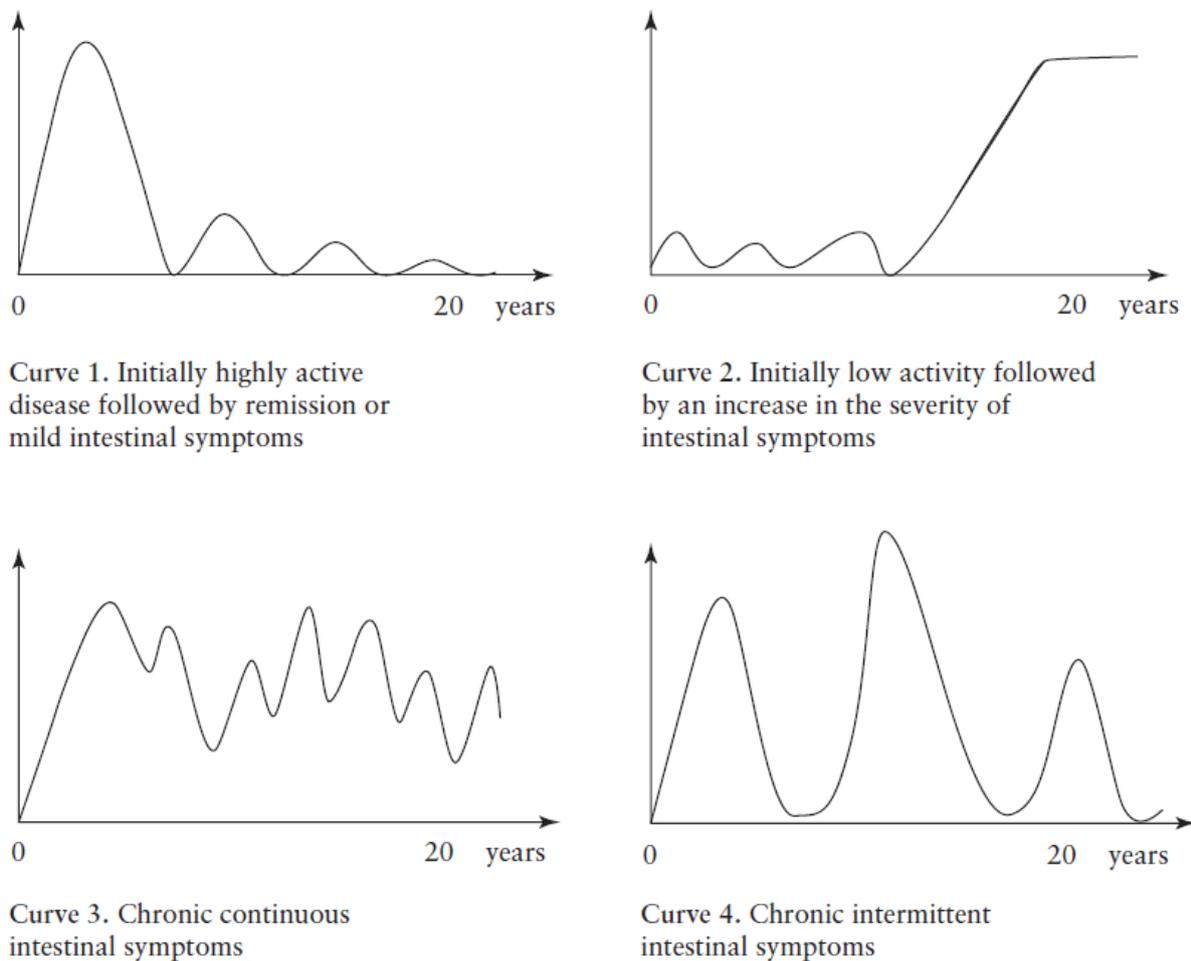


Abbildung 2: Verlaufskurven der Colitis ulcerosa

Quelle: (39)

Die Mehrzahl der Patienten ordneten ihren Krankheitsverlauf dem chronisch-intermittierenden Verlauf zu (Abbildung 2, Kurve 4) (39). Eine Heilung der Mukosa war, nach einem Jahr Follow-up, unabhängig assoziiert mit einem reduzierten Risiko einer Kolektomie (HR [95 %-KI]: 0,4 [0,2; 0,8]) sowie invers assoziiert mit dem Risiko eines Krankheitsrückfalls (adjustiertes HR [95 %-KI]: 0,5 [0,3; 0,7]) (39).

Unter den Patienten, welche einen Rückfall im ersten Jahr der Follow-up-Periode hatten, verzeichneten 52 % ([95 %-KI]: [47,7; 57,9]) einen weiteren Rückfall im darauffolgenden Jahr, 73 % ([95 %-KI]: [68,4; 77,5]) innerhalb der nächsten 10 Jahre und 85 % ([95 %-KI]: [81,0; 88,5]) innerhalb der letzten 10 Jahre der Follow-up-Periode (39).

Nach der Erstdiagnose der CU im frühen Erwachsenenalter folgt häufig ein langwieriger Krankheitsverlauf, der von hoher Krankheitsaktivität und damit verbunden einer hohen Krankheitsprogression geprägt ist. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung befinden sich bereits 20 – 30 % der erwachsenen Patienten in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium (4, 5, 11, 39). Mit zunehmender Krankheitsdauer und anhaltender Krankheitsaktivität nimmt die körperliche Funktionsfähigkeit immer weiter ab und die Lebensqualität der Patienten mit CU

wird immens eingeschränkt. Die klinischen Merkmale der CU führen somit zu einer zunehmenden Beeinträchtigung des Alltags, der Funktionsfähigkeit und der psychischen Gesundheit betroffener Patienten; infolgedessen kommt es zu einer deutlich verminderten Lebensqualität (14-17, 40-42).

Da die CU durch eine dauerhafte, systemische Entzündung ausgelöst wird, beschränkt sich die Erkrankung nicht auf den Gastrointestinaltrakt, sodass Patienten auch extraintestinale Manifestationen aufweisen können (18). Zu den Risikofaktoren für die Entwicklung extraintestinaler Manifestationen zählen Geschlecht, zunehmendes Alter, Dauer und Aktivität der Erkrankung und der Raucherstatus. Die häufigsten extraintestinalen Manifestationen bei Patienten mit CU sind Anämie (21 %), Arthritis (21 %), primär sklerosierende Cholangitis (4 %), Stomatitis aphthosa (4 %), Uveitis anterior (4 %), Erythema nodosum (3 %), ankylosierende Spondylitis (2 %), Pyoderma gangraenosum (2 %) und Psoriasis (1 %) (43-45).

Darüber hinaus können im Bereich der Lunge, des Herzens, des Pankreas, der Nieren und der Nervenbahnen zusätzliche, aber seltene, extraintestinale Manifestationen bei Patienten mit CU auftreten (43-45).

### ***Komplikationen***

Das Kolorektalkarzinom, intraepitheliale Neoplasien, das toxische Megakolon, sowie schwere rektale Blutungen und die Perforation des Darms stellen die Hauptkomplikationen der CU dar (4).

#### *Kolorektalkarzinom*

Der Begriff kolorektales Karzinom (KRK) umfasst alle malignen Tumore des Kolons bzw. Rektums des Gastrointestinaltrakts. Mehr als 90 % der diagnostizierten Kolorektalkarzinome sind Adenokarzinome, die ihren Ursprung in epithelialen Zellen der kolorektalen Mukosa haben (46). Das Kolonkarzinomrisiko ist bei Patienten mit CU im Vergleich zur Normalbevölkerung signifikant erhöht und korreliert stark mit der Dauer der Erkrankung, der endoskopischen Ausdehnung der CU und dem Maß der Entzündungsaktivität (4, 47, 48).

#### *Intraepitheliale Neoplasien*

Als intraepitheliale Neoplasien werden histopathologische Veränderungen der Darmmukosa bezeichnet. Diese werden bei ca. 10 % der CU-Patienten diagnostiziert und stellen sogenannte präkanzeröse Läsionen dar. Aufgrund des hohen Risikos von über 40 % eines KRK bei hochgradigen intraepithelialen Neoplasien wird in den meisten Zentren die Proktokolektomie als therapeutische Konsequenz durchgeführt (49).

#### *Toxisches Megakolon*

Das toxische Megakolon ist die wohl schwerste Komplikation der CU (4, 50). Das toxische Megakolon beschreibt eine lebensgefährliche Situation, die sich durch nicht obstruktive, segmentale oder das gesamte Kolon betreffende Dilatationen von mindestens sechs Zentimetern Länge charakterisieren, die mit systemischer Toxizität einhergehen (6, 50). Obwohl das toxische Megakolon ätiologisch durch zahlreiche andere Faktoren wie z. B.

Infektionen, Entzündungen, Darmischämien, Strahlung und die Einnahme spezifischer Medikamente verursacht werden kann, bleibt eine manifestierte chronische Entzündung des Gastrointestinaltrakts die Hauptursache (6, 50, 51).

#### *Schwere rektale Blutungen*

Die schwere rektale Blutung tritt in der Regel nach der Inzidenz eines toxischen Megakolons oder nach einer Koloskopie auf. Sie ist eine häufige und schwere Komplikation der CU (4, 52).

#### *Darmperforation*

Eine intestinale Perforation tritt dann auf, wenn chronische Entzündungsreaktionen die Darmwand derart schädigen, dass sich ein Riss bildet. Diese Perforationen sind lebensgefährlich, da Inhalte des Gastrointestinaltrakts, die in der Regel eine größere Anzahl an Mikroorganismen enthalten, in das Abdomen gelangen und dort schwerwiegende Infektionen (Peritonitis) verursachen können. Die Perforation ist mit einer sehr hohen Mortalitätsrate von 50 % assoziiert (4, 50).

### **Diagnose und Klassifikationskriterien**

#### ***Diagnose/Differenzialdiagnostik***

##### *Diagnose*

Das heterogene Krankheitsbild der CU stellt eine Herausforderung für eine frühzeitige Diagnosestellung dar. Bei vielen Patienten vergehen Jahre, bevor sie angemessen diagnostiziert werden. Die Diagnose erfolgt in der Zusammenschau von klinischen Untersuchungen, bildgebenden Verfahren und Laboranalysen (4, 11).

##### *Klinische Untersuchungen/Anamnese*

Die Grundlage der Diagnose bilden eine ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung der Patienten, inklusive einer Anamnese der Reiseaktivität, eventueller Nahrungsmittelunverträglichkeiten, eventueller Kontakte mit infektiösen Durchfallerkrankungen, des Impfstatus, des Raucherstatus und der aktuellen Medikation. Die Einnahme von Antibiotika und nicht steroidaler Antirheumatika ist von besonderer Bedeutung (4). Diesbezüglich sollte die Erfassung von extraintestinalen Manifestationen an Mund, Haut, Augen und/oder Gelenken, sowie von perianalen Abszessen, Fisteln und Analfissuren Teil der Anamnese und der umfassenden körperlichen Untersuchung sein (4).

##### *Bildgebende Verfahren*

Sollte eine zweifelsfreie Diagnose, basierend auf der oben genannten Methodenkombination, nicht möglich sein, ist eine endoskopische Untersuchung mit Histologiegewinnung geboten (4, 53). Eine Ileokoloskopie mit Biopsien aus dem terminalen Ileum und allen Kolonsegmenten unter Einschluss des Rektums sollte bei Verdacht auf CU erfolgen, um eine gesicherte Diagnose und die Ausdehnung der Erkrankung festzustellen. Um das Befallsmuster zu klassifizieren und eine Ileitis terminalis Crohn weitgehend ausschließen zu können, wird eine komplette Koloskopie mit Intubation des terminalen Ileums und segmentaler Entnahme von Darmbiopsien empfohlen (4, 11). Die histopathologische Diagnostik der CU basiert auf der

synoptischen Beurteilung von Charakteristika, welche schwerpunktmäßig die Art und Verteilung der Entzündungsinfiltrate sowie die Veränderungen der Mukosa-Architektur betreffen (4, 54). Sowohl die Aktivität als auch die Krankheitsausdehnung kann außerdem durch hochauflösende transabdominelle Sonografie zuverlässig bestimmt werden (4, 55).

### *Laboranalyse*

Bisher steht kein Biomarker zur Verfügung, mit dessen Hilfe eine CU eindeutig diagnostiziert werden könnte (4, 11). Dennoch liefert die Labordiagnostik Hinweise zur Abgrenzung anderer entzündlicher Erkrankungen. Bei Patienten mit aktiver CU sollten, neben dem Blutbild, insbesondere Parameter des Eisenhaushalts, Nierenretentionsparameter, Transaminasen, Cholestaseparameter und inflammatorische Marker (v. a. das C-reaktive Protein [CRP]) erhoben werden. Die Konzentration des CRP korreliert stark mit der Ausdehnung der Erkrankung und der klinischen Aktivität (4, 56). Bei Therapieansprechen können in einer begleitenden laborchemischen Diagnostik das CRP und/oder fäkale Neutrophilenmarker als Verlaufsp Parameter herangezogen werden (4). Um eine Abgrenzung der Symptomatik gegenüber infektiösen Ursachen zu erreichen, sollten in der initialen Diagnostik die häufigsten Erreger gastrointestinaler Entzündungen, insbesondere *Campylobacter spp.*, *Escherichia coli* O157:H7 und *Clostridium-difficile*-Toxin A und B, ausgeschlossen werden (4, 11, 57, 58).

### *Differenzialdiagnostik*

Die Gruppe der CED ist heterogen und umfasst verschiedene Erkrankungen, bei denen Überlappungen in den Krankheitsmerkmalen vorliegen können. So können eine Kolitis oder Enterokolitis, ausgelöst durch eine bakterielle, virale oder parasitäre Infektion oder auch durch toxische, maligne und vaskuläre Ursachen, mit für eine CU charakteristischen Symptomen einhergehen (4, 18).

Aufgrund der Ähnlichkeit und zur Abgrenzung der Beschwerden gegenüber einer funktionellen Reizdarmsymptomatik sollte eine quantitative Bestimmung fäkaler Neutrophilenmarker (z. B. Calprotectin) durchgeführt werden (4, 59).

Bei diagnostischen Unklarheiten (z. B. Aussparung des Rektums, ungewöhnliche Symptome, endoskopische Hinweise für eine Backwash-Ileitis) sollte differenzialdiagnostisch das Vorliegen eines MC bedacht werden und entsprechend eine Diagnostik des oberen und mittleren Verdauungstrakts durchgeführt werden (4).

### ***Klassifikation***

#### *Klassifikation der Colitis ulcerosa nach Truelove und Witts*

Die 1955 publizierten Klassifikationskriterien für CU nach Truelove und Witts haben bis heute enorme klinische Bedeutung (60). Aufgrund der Einfachheit wird diese Klassifikation als primäres Verfahren angesehen, um Patienten, die eine sofortige Krankenhauseinweisung oder eine intensiviertere Therapie benötigen, zu identifizieren (4, 10, 60-62). Die Kriterien der Klassifikation nach Truelove und Witts für eine schwere CU umfassen mehr als 6 Stuhlgänge pro Tag, die mit systemischer Toxizität, gemessen an einem Puls > 90 Schläge/min oder einer Körpertemperatur > 37,8 °C oder einem Hämoglobinwert < 10,5 g/dl oder einer

Erythrozytensedimentationsrate (ESR) > 30 mm/h oder einem CRP-Wert > 30 mg/l einhergehen (Tabelle 3-1) (4, 10, 60).

Tabelle 3-1: Klassifikation der Colitis ulcerosa nach Truelove und Witts

Kriterium	Mild	Moderat	Schwer
Stuhlgänge pro Tag	< 4	4 oder mehr, wenn:	> 6 und
Herzfrequenz	< 90 Schläge/min	≤ 90 Schläge/min	> 90 Schläge/min oder
Körpertemperatur	< 37,5 °C	≤ 37,8 °C	> 37,8 °C oder
Hämoglobin	> 11,5 g/dl	≥ 10,5 g/dl	< 10,5 g/dl oder
ESR	< 20 mm/h	≤ 30 mm/h	> 30 mm/h oder
CRP-Wert	Normal	≤ 30 mg/l	> 30 mg/l

CRP: C-reaktives Protein; ESR: Erythrozytensedimentationsrate  
Quellen: Modifiziert nach (60, 63)

### Montreal-Klassifikationskriterien

Um ein Therapieansprechen zu quantifizieren, Krankheitsverläufe zu optimieren und Therapieoptionen patientenindividuell zu priorisieren, kann die Anwendung klinischer und/oder endoskopischer Aktivitätsindizes hilfreich sein (4). Die Klassifikation der CU nach Ausdehnung und Krankheitsaktivität entsprechend den Montreal-Kriterien ist in Tabelle 3-2 dargestellt.

Tabelle 3-2: Montreal-Klassifikation der Colitis ulcerosa

Ausmaß/Schweregrad	Anatomie/Definition
E1   Ulzerierende Proktitis	Befall auf das Rektum beschränkt (proximale Ausdehnung der Entzündung distal des rektosigmoidalen Übergangs)
E2   Linksseitige (distale) CU	Befall beschränkt auf den kolorektalen Abschnitt distal der linken Flexur
E3   Ausgedehnte CU (Pankolitis)	Befall dehnt sich über die linke Flexur hinaus nach proximal aus
S0   Klinische Remission	Asymptomatisch
S1   Milde CU	≤ 4 Stuhlgänge/Tag (mit/ohne Blutbeimischung), Fehlen systemischer Erkrankungen, Entzündungsmarker (ESR) normal
S2   Mittelschwere CU	> 4 Stuhlgänge/Tag, nur minimale Anzeichen systemischer Toxizität
S3   Schwere CU	≥ 6 blutige Stuhlgänge/Tag, Pulsfrequenz ≥ 90 Schläge/min, Körpertemperatur ≥ 37,5 °C, Hämoglobin < 10,5 g/dl, ESR ≥ 30 mm/h

CU: Colitis ulcerosa; ESR: Erythrozytensedimentationsrate  
Quelle: Modifiziert nach (64)

*ICD-10*

Gemäß der Internationalen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Diseases, ICD-10) wird die CU wie in Tabelle 3-3 dargestellt codiert.

Tabelle 3-3: ICD-10-GM

ICD-10-GM	Beschreibung
K51.0	Ulzeröse (chronische) Pankolitis
K51.2	Ulzeröse (chronische) Proktitis
K51.3	Ulzeröse (chronische) Rektosigmoiditis
K51.4	Inflammatorische Polypen des Kolons
K51.5	Linksseitige Colitis
K51.8	Sonstige Colitis ulcerosa
K51.9	Colitis ulcerosa, nicht näher bezeichnet
ICD-10-GM: Internationale Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme mit den deutschen Modifikationen	

**Charakterisierung der Zielpopulation**

Die Zielpopulation für die Behandlung mit Risankizumab sind erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen (65). Diese Patienten werden, durch Vorgabe des G-BA, in die folgenden zwei Populationen eingeteilt:

- **Population A:** Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.
- **Population B:** Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf ein Biologikum (TNF- $\alpha$ -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Die CU ist eine heterogene und multifaktorielle Erkrankung, deren Krankheitsbild mit verschiedensten klinischen Manifestationen eine Herausforderung für eine frühzeitige Diagnosestellung und adäquate Behandlung darstellt (4, 5, 7, 8, 10, 11, 18, 20, 34-37, 41, 54). Die im Krankheitsverlauf zunehmende Symptomatik und ausgeprägte physische, aber auch psychische Belastung, kombiniert mit einer verminderten Lebensqualität führen zu einem hohen therapeutischen Bedarf in dieser Indikation, der nicht von allen der bisher verfügbaren Behandlungsoptionen ausreichend adressiert wird (2, 4, 14-17, 34, 35, 41, 42, 66).

#### **Behandlungsmanagement und Therapieziele**

Im deutschen Versorgungsalltag finden zur Behandlung der CU die Therapieempfehlungen der aktualisierten S3-Leitlinie Anwendung (4).

Die CU kann mit den derzeitig verfügbaren Therapieoptionen nicht geheilt werden, sodass das rasche Erreichen einer klinischen Remission und der Erhalt einer langfristigen steroidfreien klinischen und endoskopischen Remission primäre Therapieziele in der Behandlung der CU darstellen (4). Die Behandlung sollte so gewählt sein, dass das Erreichen und der Erhalt der Remission als primäres Therapieziel möglich ist (4, 5). Um eine signifikante Minderung der enormen physischen und psychosozialen Belastungen zu erreichen, bedarf es einer Langzeitremission und längerer Zeitintervalle ohne einen Krankheitsrückfall (13). Die aktuelle Studienlage unterstützt eine Korrelation zwischen dem Erreichen einer Langzeitremission und einer histoendoskopischen Heilung der Mukosa (13, 67). Ferner ist die Mukosaheilung assoziiert mit einer Reduktion der Hospitalisierungsrate, einer Vermeidung von Komplikationen und chirurgischen Eingriffen und einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität betroffener Patienten (13, 31, 67, 68).

#### **Medikamentöse Therapie**

Generell stehen für die Behandlung von Patienten mit CU äußerlich anwendbare (topische) Therapeutika sowie systemisch wirksame Arzneimittel zur Verfügung. Die deutsche Leitlinie empfiehlt die Behandlung der CU an die individuellen Phasen der Erkrankung, abhängig von der Ausdehnung und Aktivität, anzupassen (4).

Der in Abbildung 3 dargestellte Behandlungsalgorithmus der CU stellt Empfehlungen des Krankheitsmanagements dar und berücksichtigt die lokale Ausdehnung der Entzündung, die Aktivität der Erkrankung und das patientenindividuelle Ansprechen (4).

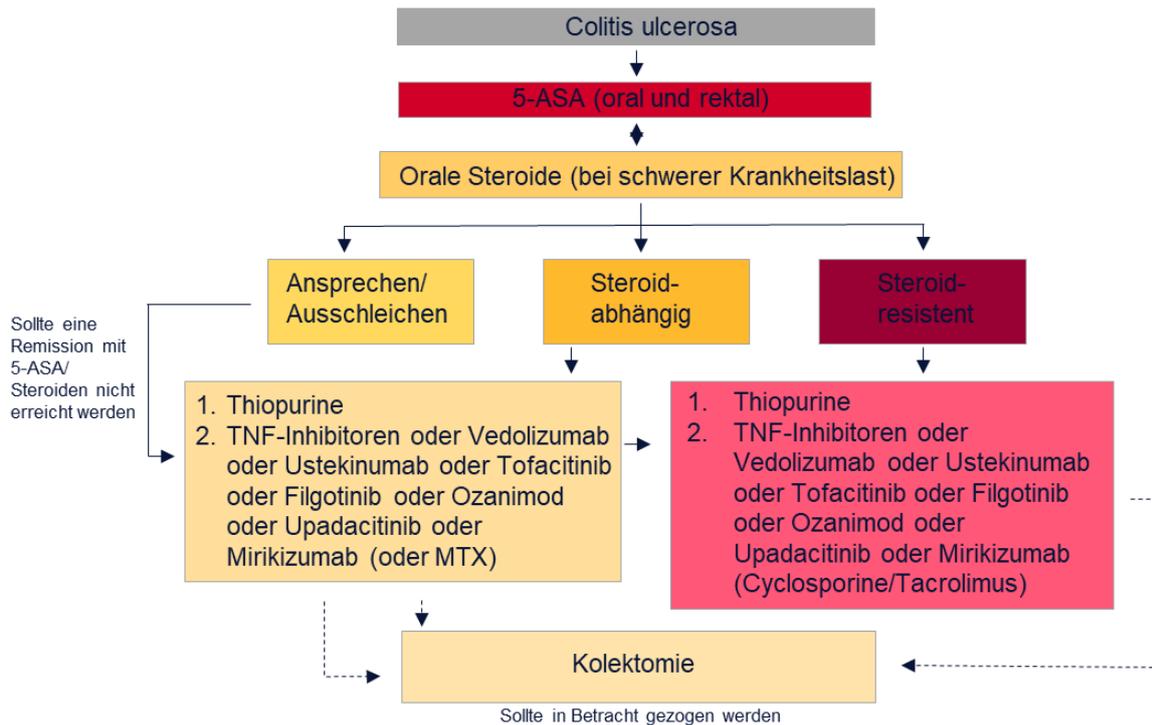


Abbildung 3: Therapiealgorithmus nach der aktualisierten S3-Leitlinie

ASA: Aminosalicylsäure; MTX: Methotrexat; TNF: Tumornekrosefaktor

Quellen: Modifiziert nach (4)

Die einzelnen Therapieoptionen werden im Folgenden erläutert.

Therapieoptionen in der konventionellen Therapiesituation in Deutschland umfassen 5-Aminosalicylsäure (5-Aminosalicylic Acid, 5-ASA), topische und systemische Kortikosteroide und nicht biologische Immunsuppressiva (Thiopurinpräparate) (4). Die Wahl einer topischen oder systemischen Anwendung dieser Wirkstoffe ist abhängig von der Ausdehnung und der Aktivität der Entzündung (4).

Bei einer leichten bis mäßigen aktiven CU ist standardmäßig eine topische Therapie mit 5-ASA angezeigt. Bei Nichtansprechen sollten topische oder systemische Steroide eingesetzt werden (4, 11). Eine systemische Steroidtherapie ist indiziert, falls eine Remission anderweitig nicht induziert werden kann oder als Erstlinientherapie einer akuten schweren CU (4, 11).

Allgemein wird die Erkrankung als mindestens mittelschwer eingestuft, sobald ein Ansprechen auf einen für leichte Krankheitsfälle vorgesehenen Wirkstoff ausbleibt (11, 36). Die Hälfte aller Patienten mit CU zeigen einen chronisch-persistierenden oder chronisch-wiederkehrenden Verlauf (38, 39). Aktuelle Leitlinien empfehlen eine therapeutisch relevante Unterscheidung zwischen einem steroidabhängigen und steroidresistenten Verlauf (4, 5, 11).

Bei einem steroidresistenten Verlauf kann eine Behandlung mit Cyclosporin oder Tacrolimus erwogen werden, zur Behandlung der steroidabhängigen CU werden Thiopurine (z. B. Azathioprin) empfohlen (4). Bei steroidabhängigem Verlauf wird in Ausnahmefällen auch

Methotrexat (MTX) zum Remissionserhalt empfohlen (4). Fortgeschrittene zielgerichtete Therapien (Advanced Therapies), wie TNF-Inhibitoren (Infliximab, Adalimumab und Golimumab), der Integrin-Inhibitor Vedolizumab, der IL-23/-12-Inhibitor Ustekinumab, der IL-23-Inhibitor Mirikizumab, die Januskinase (JAK)-Inhibitoren Tofacitinib, Filgotinib und Upadacitinib sowie der Sphingosin 1-Phosphat (S1P)-Rezeptormodulator Ozanimod, kommen zur Therapie beider Verlaufsformen in Frage (Abbildung 3) (4, 5, 69, 70). Die genannten Advanced Therapies werden vor allem dann eingesetzt, wenn kein ausreichendes Ansprechen auf eine konventionelle Therapie erreicht werden konnte oder eine Unverträglichkeit gegenüber einer konventionellen Therapie besteht (4, 5, 71-78).

### ***Limitationen***

Bei der CU handelt es sich um eine chronisch-progredierende Erkrankung des Gastrointestinaltrakts, die eine langfristige Behandlung der Patienten erforderlich macht. Mit den bisher verfügbaren Therapieoptionen kann jedoch keine dauerhafte Krankheitskontrolle bei allen Patienten erzielt werden. Gründe hierfür sind eine nicht ausreichende Wirksamkeit per se, die Entwicklung von Unverträglichkeiten und/oder ein primärer bzw. sekundärer Wirkverlust.

Der Anteil an CED-Patienten mit unzureichender Krankheitskontrolle im Versorgungsalltag wurde in der globalen nicht-interventionellen Studie IBD-PODCAST (**Proportion of Inadequate Disease Control and Strategy of Treatment in Inflammatory Bowel Disease**) aus dem Jahr 2022 untersucht (79). In die Studie wurden 1.077 Patienten mit CU eingeschlossen. Mittels verschiedener patientenberichteter Instrumente, der ärztlichen Beurteilung sowie anhand der Krankenakten wurde die trotz Behandlung weiter bestehende Krankheitsaktivität der Patienten erhoben. Es zeigte sich, dass 44,3 % der CU-Patienten Indikatoren für eine unzureichende Krankheitskontrolle aufwiesen. Die häufigsten Indikatoren waren dabei eine reduzierte Lebensqualität, der übermäßige Gebrauch von Steroiden und eine mangelnde Symptomlinderung. Ein substantieller Anteil der CU-Patienten in Deutschland kann somit die primären Therapieziele in der Behandlung der CU, eine rasche klinische Remission und den Erhalt einer langfristigen steroidfreien klinischen und endoskopischen Remission, nicht erreichen (4, 5, 79). Die Ergebnisse klinischer Studien sowie Versorgungsdaten zeigen zudem, dass auch das wichtige Therapieziel einer Mukosaheilung von vielen Patienten nicht erreicht werden kann (69, 70, 80-87). Die Patienten leiden weiterhin unter einer unzureichenden Kontrolle ihrer Erkrankung, den damit einhergehenden belastenden Symptomen und Komplikationen sowie einer verminderten Lebensqualität (4-7, 11, 14). In der Folge kommt es zu Therapieabbrüchen und bei vielen Patienten wird entweder eine Dosisescalation oder ein erneuter Wechsel der Therapie notwendig (4, 41, 88).

Problematisch ist zudem der übermäßige Gebrauch von Steroiden bei unzureichender Krankheitskontrolle. Systemische Steroide werden für die Induktion einer Remission in Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU in der klinischen Praxis angewendet (4, 5). Je länger jedoch die Dauer der Einnahme und die Höhe der Dosis ist, desto ausgeprägter können die Nebenwirkungen ausfallen (89). Im Hinblick auf eine Erhaltungstherapie steht für die Beurteilung der Steroide keine Evidenz zur Verfügung, weshalb Steroide in der Langzeittherapie nicht eingesetzt werden sollten (4). Aufgrund des stark beeinträchtigenden

Nebenwirkungsprofils, hier insbesondere die Entwicklung von Bluthochdruck, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus, Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren und Osteoporose, sind Kortikosteroide nicht zum Remissionserhalt empfohlen und das Erreichen einer kortikosteroidfreien Remission hat höchste Priorität (5, 89, 90). Dennoch werden Steroide im Behandlungsalltag verwendet: In der deutschen Kohorte der globalen Real-World-Studie IBD-DICE (**I**nflammatory **B**owel **D**isease - **D**eterminants, **I**ncidence and **C**onsequences of **C**orticosteroid **E**xcess) wurde bei 43,2 % der CU-Patienten vom behandelnden Arzt ein Steroidgebrauch innerhalb der letzten 12 Monate angegeben (91). Somit besteht nach wie vor ein großer Bedarf für steroidsparende, remissionserhaltende Therapien.

Zusammenfassend liegt bei der Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven CU ein ungedeckter therapeutischer Bedarf an alternativen Behandlungsmöglichkeiten vor, die eine Langzeittherapie zur nachhaltigen Krankheitskontrolle inklusive Mukosaheilung ermöglichen und gleichzeitig eine gute Verträglichkeit bieten.

### **Deckung des therapeutischen Bedarfs in der Zielpopulation durch Risankizumab**

Die reale Krankheitslast für Patienten mit CU reicht weit über die physischen Symptome hinaus. Neben den pathogenetischen Konsequenzen der CU, müssen sich Patienten mit zahlreichen psychologischen Konsequenzen der Erkrankung, u. a. Angstzuständen und Depressionen sowie sozialer Isolation und dem Gefühl des Kontrollverlusts auseinandersetzen (15, 40, 42, 92).

Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU benötigen eine kontinuierliche systemische Therapie zur langfristigen Krankheitskontrolle und zur Reduktion der krankheitsbedingten Symptomatik. Kurzfristige systemische Therapien wie Kortikosteroide, die für die Patienten im Anwendungsgebiet indiziert sind, können aufgrund des ungünstigen Sicherheitsprofils nicht als Langzeitbehandlung empfohlen werden (4, 66, 89). Mit den bisher zugelassenen Langzeitbehandlungen können jedoch nicht alle Patienten die Therapieziele erreichen. Hierzu zählen in erster Linie die klinische Remission und die Mukosaheilung (69, 70, 80-87). Patienten, die keine klinische Remission mit Mukosaheilung erreichen bzw. langfristig aufrechterhalten können, leiden weiterhin unter einer mangelnden Kontrolle ihrer Erkrankung. Diese ist gekennzeichnet durch anhaltende Symptomatik mit blutigen Diarrhoen, Tenesmen und imperativem Stuhlgang, häufig begleitet von abdominalen Schmerzen sowie Fatigue (4-7, 11, 18, 37). In der Folge bleiben sowohl die alltägliche Funktionsfähigkeit als auch die psychische Gesundheit der Patienten dauerhaft beeinträchtigt (14-17). Entsprechend besteht weiterhin ein sehr hoher Bedarf an neuen Therapieoptionen für diese Patienten.

Mit der Zulassung von Risankizumab werden die Therapiemöglichkeiten der CU um einen Wirkstoff, der den therapeutischen Bedarf der Patienten adressiert, ergänzt. Dies ist insbesondere für diejenigen Patienten von Bedeutung, welche auf die bisher verfügbaren Therapieoptionen nicht angesprochen haben. In einem umfangreichen Studienprogramm zur Sicherheit und Wirksamkeit konnte eine signifikant bessere Wirksamkeit von Risankizumab im Vergleich zu Placebo in primären und sekundären Endpunkten gezeigt werden. Die frühe und umfassende Wirksamkeit von Risankizumab ermöglicht es, alle Therapieziele der

CU-Patienten, wie das rasche Erreichen einer anhaltenden steroidfreien Remission sowie das möglichst vollständige Abklingen der mukosalen Entzündung und der Symptomatik, bereits in der Induktionsphase zu adressieren (4, 5). Zudem wird mit Risankizumab eine langanhaltende Wirkung erzielt, die einer Vielzahl an Patienten eine dauerhafte Kontrolle der Erkrankung ermöglicht. In Übereinstimmung mit den bekannten Daten zur guten Verträglichkeit von Risankizumab in den bisher zugelassenen Anwendungsgebieten, zeigte sich in den Studien auch für die Indikation CU ein sehr positives Sicherheitsprofil von Risankizumab. Die Vorteile im Vergleich gegenüber Placebo bestätigen eindrücklich die bisherigen Daten zur Verträglichkeit der Behandlung mit Risankizumab (65, 93). Somit steht den Patienten mit Risankizumab eine gut untersuchte und sichere Behandlungsoption mit bestätigtem sehr positivem Nebenwirkungsprofil zur Verfügung.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz, jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

Risankizumab wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven CU bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen (65).

Die Patientenzahlen werden ausgehend von der Gesamtbevölkerung hergeleitet (94). Dem Modul 3A des Nutzendossiers für Filgotinib kann die aktuellste und bestverfügbare Evidenz zur Schätzung der Prävalenz der CU in Deutschland entnommen werden (95).

Diese Annahmen zur Obergrenze der Prävalenz wurden einer Routinedatenanalyse der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) von Müller et al. (Berichtszeitraum 2015 – 2019) entnommen (96), während die Bestimmung der Untergrenze in Ermangelung von Daten aus aktuellen populationsbasierten Studien auf der GKV-Routinedatenanalyse von Hein et al. (Berichtszeitraum 2001 – 2010) beruht (97).

Die Berechnungen zur Prävalenz und Inzidenz in dem vorliegenden Dossier wurden mit Excel durchgeführt und basieren auf gerundeten Zahlen (98).

#### **Prävalenz der Colitis ulcerosa in Deutschland**

Die Prävalenz der CU bei erwachsenen Patienten wird ausgehend von der Gesamtbevölkerung in Deutschland hergeleitet (Abbildung 4):

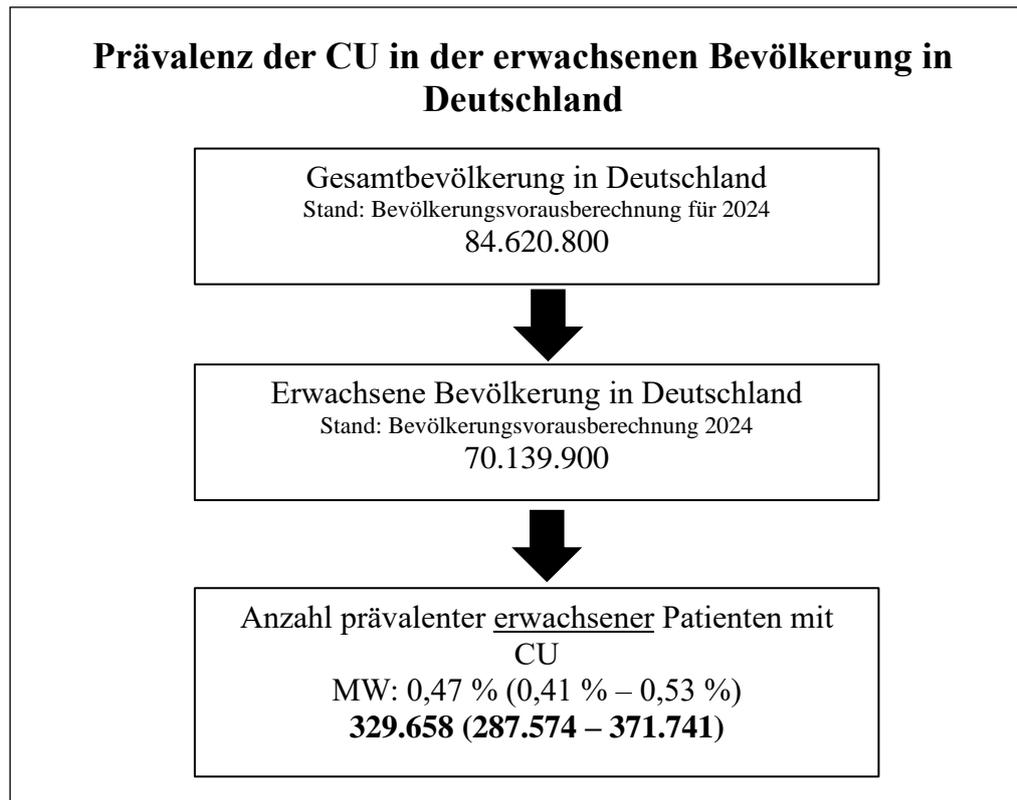


Abbildung 4: Herleitung der Prävalenz der CU

CU: Colitis ulcerosa; MW: Mittelwert

Quellen: (94, 96-98)

***Prävalenz der Colitis ulcerosa in der erwachsenen deutschen Bevölkerung***

Eine mittlere Prävalenzrate der CU von 0,47 % (0,41 % – 0,53 %) der Gesamtbevölkerung kann auf der Grundlage der Ober- und Untergrenze der GKV-Datenanalysen von Müller et al. und Hein et al. berechnet werden (96, 97).

Angewendet auf die prognostizierte Gesamtbevölkerung (Abbildung 4) bzw. die erwachsene Bevölkerung von 2024 (Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung; Basis 31.12.2021) entspricht dies 329.658 (287.574 – 371.741) prävalenten erwachsenen Patienten mit CU in Deutschland im Jahr 2024 (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Herleitung der Prävalenz erwachsener Patienten mit CU in Deutschland

Population	Anzahl
Gesamtbevölkerung in Deutschland Stand: Bevölkerungsvorausberechnung für 2024	84.620.800
Erwachsene Bevölkerung in Deutschland Stand: Bevölkerungsvorausberechnung für 2024	70.139.900
Anzahl prävalenter erwachsener Patienten mit CU MW: 0,47 % (0,41 % – 0,53 %)	329.658 (287.574 – 371.741)
CU: Colitis ulcerosa; MW: Mittelwert Quellen: (94, 96-98)	

### ***Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede***

Eine orientierende Recherche erbrachte keine Hinweise darauf, dass die Prävalenzverteilung nach Alter und Geschlecht von der im Modul 3B des Tofacitinib-Dossiers berichteten abweicht (99). Es liegt somit eine Gleichverteilung der Prävalenz auf die Geschlechter vor.

### **Inzidenz der Colitis ulcerosa in Deutschland**

Entgegen den gleichbleibenden Inzidenzraten in Europa und Nordamerika in den letzten Jahren wurde ein Anstieg der Inzidenz in allen Altersgruppen in den neuindustrialisierten Ländern verzeichnet (11, 37, 100, 101). Innerhalb der Europäischen Union (EU) zeichnet sich ein leichter Ost-West-Gradient der CU-Inzidenz ab (102).

Die Schätzung der 12-Monats-Inzidenz der CU bei Patienten in Deutschland beläuft sich auf 4 pro 100.000 Personen (0,004 %) (11, 103). Ein Inzidenzhoch von 4,5/100.000 Personen wird, stratifiziert nach dem Alter, zwischen dem 25. und 35. Lebensjahr erreicht (11).

Angewendet auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland (Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung für 2024) von 84.620.800 Personen ergeben sich 3.385 neuerkrankte CU-Patienten für das Jahr 2024 (94, 98).

Da die einzelnen Krankheitsschübe mehrere Jahre auseinanderliegen können und kein eigener ICD-10-Code für eine Neuerkrankung vorliegt, ist die Angabe der Inzidenz der CU mit sehr hohen Unsicherheiten behaftet.

Tabelle 3-5: Inzidenz der Colitis ulcerosa in Deutschland

Population	Anzahl
Gesamtbevölkerung in Deutschland Stand: Bevölkerungsvorausberechnung für 2024	84.620.800
Anzahl inzidenter Patienten mit CU (Anteil 0,004 %)	3.385
CU: Colitis ulcerosa Quellen: (11, 94, 98, 103)	

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

### Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Es liegen derzeit keine gesicherten Prognosen zur Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz der CU in Deutschland in den nächsten fünf Jahren in der Literatur vor.

Die zukünftige Veränderung der Patientenzahlen beruht somit einerseits auf der sich verändernden erwachsenen Bevölkerungszahl (11, 41, 100). Andererseits wurde in einer Kassendatenauswertung der Barmer GEK zwischen 2008 und 2010 ein Anstieg der Prävalenz der CU von 304 auf 327 Fälle/100.000 Versicherte festgestellt, was einer durchschnittlichen Prävalenzsteigerungsrate von 3,80 % pro Jahr entspricht (104). Somit wird die Prävalenz von 0,47 % (bezogen auf das Jahr 2024), unter Berücksichtigung der Steigerungsrate von 3,80 % und der sich verändernden erwachsenen Bevölkerungszahl für die nächsten fünf Jahre fortgeschrieben.

Tabelle 3-6: 5-Jahres-Prognose für die 1-Jahres-Prävalenz der CU in der erwachsenen deutschen Bevölkerung

Jahr	Erwachsene Bevölkerung <sup>a</sup>	Prävalenz der CU
2024	70.139.900	329.658 (287.574 – 371.741)
2025	70.200.500	342.480 (298.759 – 386.201)
2026	70.259.600	355.794 (310.373 – 401.214)
2027	70.287.700	369.462 (322.296 – 416.627)
2028	70.314.900	383.649 (334.673 – 432.626)
2029	70.314.700	398.227 (347.390 – 449.065)
a: Die Werte basieren auf der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland; Variante 2 Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung (G2, L2, W2). CU: Colitis ulcerosa Quellen: (94, 98, 104)		

Für die Entwicklung der Inzidenz konnten keine aktuellen Prognosen für Deutschland identifiziert werden. Es wird daher von einer gleichbleibenden Inzidenz von 0,004 % ausgegangen (Tabelle 3-7) (11, 103).

Tabelle 3-7: 5-Jahres-Prognose für die 1-Jahres-Inzidenz der CU in der deutschen Gesamtbevölkerung

<b>Jahr</b>	<b>Bevölkerung</b>	<b>Inzidenz der CU</b>
<b>2024</b>	84.620.800	3.385
<b>2025</b>	84.756.900	3.390
<b>2026</b>	84.877.900	3.395
<b>2027</b>	84.977.400	3.399
<b>2028</b>	85.055.900	3.402
<b>2029</b>	85.113.900	3.405

CU: Colitis ulcerosa

Quellen: (11, 94, 98, 103)

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) <sup>a</sup>	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) <sup>a</sup>
Risankizumab	<b>Zielpopulation<sup>b</sup></b>	
	<b>17.142</b> (11.215 – 24.163)	<b>14.962</b> (9.789 – 21.090)
	<b>Population A<sup>c</sup></b>	
	<b>11.314</b> (7.402 – 15.948)	<b>9.875</b> (6.461 – 13.920)
	<b>Population B<sup>d</sup></b>	
	<b>5.828</b> (3.813 – 8.215)	<b>5.087</b> (3.328 – 7.170)
<p>a: Bei der Herleitung der Patientenzahlen wurde grundsätzlich mit gerundeten Werten gerechnet.  b: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.  c: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.  d: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf ein Biologikum (TNF-<math>\alpha</math>-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.  CU: Colitis ulcerosa; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; TNF: Tumornekrosefaktor</p>		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.*

Risankizumab wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven CU bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen (65). Die Zielpopulation wird in zwei Patientenpopulationen unterteilt (Tabelle 3-8). Im Folgenden werden die einzelnen Schritte zur Herleitung der Zielpopulation sowie der Populationen A und B beschrieben, wie sie auch im Dossier zu Upadacitinib in der Indikation CU zugrunde gelegt wurden (105). Für die Herleitung der Zielpopulation werden für die jeweiligen Schritte die bestverfügbaren Quellen herangezogen. Für die Bestimmung der Prävalenzrate und des Anteils der Patienten, die für eine Biologikatherapie in Frage kommen, stellt die GKV-Datenanalyse von Müller et al. aus dem Filgotinib-Dossier die repräsentativste Quelle dar (95, 96). Diese wird als Obergrenze für die entsprechenden Schritte der Prävalenzbestimmung herangezogen. Zur Bestimmung der Anteile für Population A und B werden Angaben der GKV-Datenanalyse aus Modul 3B des Tofacitinib-Dossiers herangezogen, da diese für die Bestimmung der Populationsanteile die repräsentativste Quelle darstellt. Der G-BA hat diese Annahmen aus dem Tofacitinib-Dossier in seinem Beschluss zitiert (99, 106).

**Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen**

Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation sowie in den Populationen A und B in der Gesamtbevölkerung bzw. in der GKV werden nachfolgend ausgehend von der Anzahl prävalenter erwachsener Patienten mit CU hergeleitet (Abbildung 5).

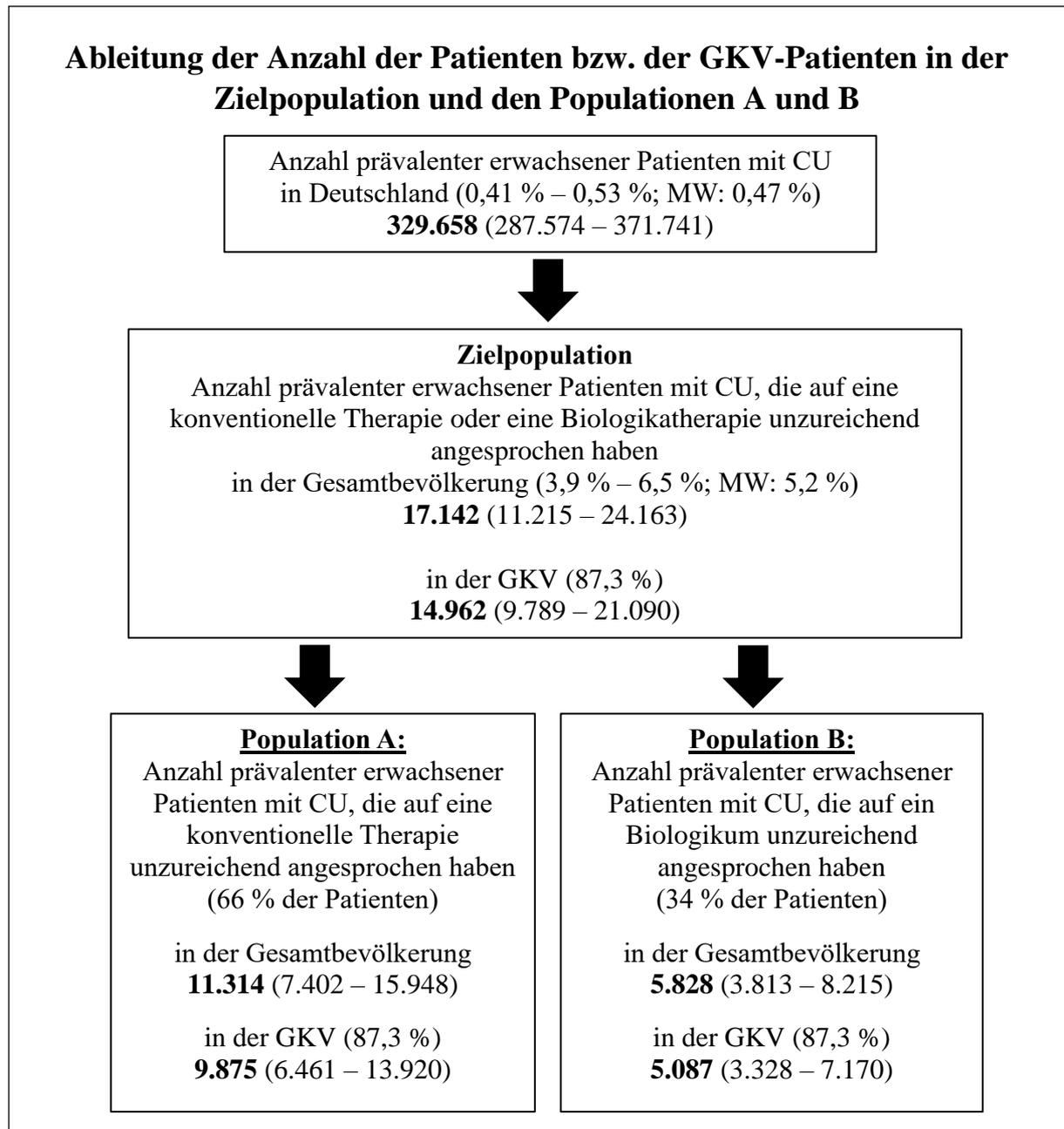


Abbildung 5: Ableitung der Anzahl der Patienten bzw. der GKV-Patienten in der Zielpopulation und den Populationen A und B

Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.

Population A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.

Population B: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf ein Biologikum (TNF- $\alpha$ -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.

CU: Colitis ulcerosa; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MW: Mittelwert; TNF: Tumornekrosefaktor

Quellen: (11, 94, 96-99, 103, 106)

Die verschiedenen Schritte zur Herleitung der Patientenzahlen der Populationen werden im Folgenden detailliert beschrieben.

*Schritt 1: Prävalenz erwachsener Patienten mit aktiver CU*

Zur Bestimmung der Prävalenzrate wird als Obergrenze die GKV-Routinedatenanalyse (Beobachtungszeitraum: 2015 – 2019) aus dem Modul 3A des Filgotinib-Dossiers herangezogen. In dieser Analyse von Müller et al. wird eine Prävalenzrate von 0,53 % bestimmt. Als Untergrenze wird in Ermangelung von Daten aus aktuellen populationsbasierten Studien analog zu dem Vorgehen im Filgotinib-Dossier die GKV-Routineanalyse von Hein et al. mit einer Prävalenzrate von 0,41 % herangezogen. Es ergibt sich somit rechnerisch ein Mittelwert von 0,47 %. Verrechnet man die Prävalenzraten mit dem Anteil der Bevölkerung ab 18 Jahren, beträgt die geschätzte Anzahl erwachsener Patienten mit CU in Deutschland, wie auch in Abschnitt 3.2.3 berichtet, insgesamt 329.658 (287.574 – 371.741) (94, 96-98).

*Schritt 2: Prävalenz der erwachsenen Patienten mit aktiver CU, für die eine Therapie mit einem Biologikum angezeigt ist*

In der GKV-Routinedatenanalyse von Müller et al. betrug der Anteil an Patienten, die 2019 in Behandlung mit einem Biologikum waren, 6,50 % aller prävalenten CU-Patienten (96). Dieser Wert stellt die Obergrenze für die Herleitung der Zielpopulation dar. Die GKV-Datenanalyse im Barmer GEK Arzneimittelreport 2016 erbrachte für das Berichtsjahr 2014 einen Wert von 3,90 % aller prävalenten CU-Patienten unter biologischer Therapie (107). Dieser Wert soll als Untergrenze für die Herleitung der Zielpopulation dienen. Es ergibt sich somit rechnerisch ein Mittelwert von 5,20 %. Zur Bestimmung des GKV-Anteils der jeweiligen Populationen werden die entsprechenden Anteile der Gesamtbevölkerung mit dem prozentualen Anteil der GKV-Versicherten (87,3 %) multipliziert (108, 109). Es ergeben sich demnach insgesamt 17.142 (11.215 – 24.163) Patienten in der Gesamtbevölkerung in Deutschland im Jahr 2024 bzw. 14.962 (9.789 – 21.090) Patienten in der GKV (98).

*Schritt 3: Bestimmung der Prävalenz der erwachsenen Patienten mit aktiver CU, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie (Population A) bzw. unzureichend auf ein Biologikum (Population B) angesprochen haben*

Der G-BA hat die Zielpopulation in zwei Populationen A und B, stratifiziert nach der Vorbehandlung mit einem Biologikum, unterschieden (110). Basierend auf der in Schritt 2 hergeleiteten Prävalenz kann die Anzahl der Patienten bestimmt werden, die ein Nichtansprechen auf eine vorangegangene konventionelle Therapie (Population A) hatten und somit erstmalig für eine Behandlung mit einem Biologikum in Frage kommen bzw. die Anzahl der Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Therapie mit einem Biologikum angesprochen haben (Population B). Für die Herleitung der Anteile für die zwei Populationen wird die hierfür repräsentativste Quelle, die GKV-Datenanalyse des Tofacitinib-Dossiers, herangezogen. In dieser Analyse wurden Anteile von 66 % (konventionell vorbehandelte Patienten) bzw. 34 % (mit einem Biologikum vorbehandelte Patienten) der Zielpopulation bestimmt (99). Insgesamt ergeben sich daraus 11.314 (7.402 – 15.948) Patienten in der Gesamtbevölkerung bzw. 9.875 (6.461 – 13.920) Patienten in der GKV für Population A und 5.828 (3.813 – 8.215) Patienten in der Gesamtbevölkerung bzw. 5.087 (3.328 – 7.170)

Patienten in der GKV für Population B (98). Die Angaben beziehen sich jeweils auf die erwachsene deutsche Bevölkerung (gemäß Bevölkerungsvorausberechnung für das Jahr 2024) (94).

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Risankizumab	Population A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	Nicht belegt	9.875 (6.461 – 13.920)
Risankizumab	Population B: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf ein Biologikum (TNF- $\alpha$ -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	Nicht belegt	5.087 (3.328 – 7.170)

CU: Colitis ulcerosa; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; TNF: Tumornekrosefaktor

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Weder für Population A noch für Population B konnte eine für die Nutzenbewertung relevante, direktvergleichende randomisierte kontrollierte Studie vorgelegt werden; ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt (siehe auch Modul 4A des vorliegenden Dossiers).

### **3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

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

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

Zur Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs wurden vorwiegend Übersichtsartikel, aber auch die aktuelle deutsche S3-Leitlinie zur Therapie der CU verwendet. Eine systematische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt. Ergänzend wurden Fachinformationen der entsprechend angeführten Wirkstoffe herangezogen.

Zur Berechnung der Prävalenz und Inzidenz der CU sowie der Herleitung der Populationen in den Abschnitten 3.2.3 bis 3.2.5 wurden vorhergehende frühe Nutzenbewertungen und die dazugehörigen G-BA-Beschlüsse berücksichtigt sowie eine orientierende Recherche in

PubMed durchgeführt. Zur Bestimmung der Bevölkerungsgröße in Deutschland sowie des Anteils GKV-versicherter Patienten wurde auf verfügbare Daten des Bundesgesundheitsministeriums bzw. des Statistischen Bundesamtes zurückgegriffen.

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Kiernan MG, Coffey JC, Sahebally SM, Tibbitts P, Lyons EM, O'Leary E, et al. Systemic Molecular Mediators of Inflammation Differentiate Between Crohn's Disease and Ulcerative Colitis, Implicating Threshold Levels of IL-10 and Relative Ratios of Pro-inflammatory Cytokines in Therapy. *J Crohns Colitis*. 2020;14(1):118-29.
2. Ben Ghezala I, Charkaoui M, Michiels C, Bardou M, Luu M. Small Molecule Drugs in Inflammatory Bowel Diseases. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(7):637.
3. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Ulcerative Colitis. Stand: 28. Juni 2018. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-development-new-medicinal-products-treatment-ulcerative-colitis-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-development-new-medicinal-products-treatment-ulcerative-colitis-revision-1_en.pdf). [Zugriff am: 03.07.2024]
4. Kucharzik T, Dignass A, Atreya R, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa (Version 6.2). Januar 2024 – AWMF-Registriernummer: 021-009. *Z Gastroenterol* 2024;62:769–858.
5. Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2022;16(1):2-17.
6. Gajendran M, Loganathan P, Jimenez G, Catinella AP, Ng N, Umaphathy C, et al. A comprehensive review and update on ulcerative colitis. *Dis Mon*. 2019;65(12):100851.
7. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017;389(10080):1756-70.
8. Kobayashi T, Siegmund B, Le Berre C, Wei SC, Ferrante M, Shen B, et al. Ulcerative colitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):74.
9. Degasperi GR. Mucosal Immunology in the Inflammatory Bowel Diseases. Stand: 11. November 2019. Verfügbar unter: <https://www.intechopen.com/chapters/70005>. [Zugriff am: 03.07.2024]
10. Feuerstein JD, Moss AC, Farraye FA. Ulcerative Colitis. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(7):1357-73.
11. Kucharzik T, Koletzko S, Kannengiesser K, Dignass A. Ulcerative Colitis-Diagnostic and Therapeutic Algorithms. *Dtsch Arztebl Int*. 2020;117(33-34):564-74.
12. 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. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(9):1245-55 e8.
13. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(3):384-413.

14. Armuzzi A, Liguori G. Quality of life in patients with moderate to severe ulcerative colitis and the impact of treatment: A narrative review. *Dig Liver Dis.* 2021;53(7):803-8.
15. O'Hagan P, Limdi J, Akbar A, Tucknott S, Kahol DN. Ulcerative colitis: understanding the impact of ulcerative colitis on everyday life and exploring the unmet needs of patients. *Curr Med Res Opin.* 2021;37(11):1901-11.
16. Williet N, Sarter H, Gower-Rousseau C, Adrianjafy C, Olympie A, Buisson A, et al. Patient-reported Outcomes in a French Nationwide Survey of Inflammatory Bowel Disease Patients. *J Crohns Colitis.* 2017;11(2):165-74.
17. Van Assche G, Peyrin-Biroulet L, Sturm A, Gisbert JP, Gaya DR, Bokemeyer B, et al. Burden of disease and patient-reported outcomes in patients with moderate to severe ulcerative colitis in the last 12 months - Multicenter European cohort study. *Dig Liver Dis.* 2016;48(6):592-600.
18. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet.* 2007;369(9573):1641-57.
19. Furey TS, Sethupathy P, Sheikh SZ. Redefining the IBDs using genome-scale molecular phenotyping. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(5):296-311.
20. Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2011;365(18):1713-25.
21. Belkaid Y, Harrison OJ. Homeostatic Immunity and the Microbiota. *Immunity.* 2017;46(4):562-76.
22. Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(5):329-42.
23. Verstockt B, Salas A, Sands BE, Abraham C, Leibovitch H, Neurath MF, et al. IL-12 and IL-23 pathway inhibition in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2023;20(7):433-46.
24. Kashani A, Schwartz DA. The Expanding Role of Anti-IL-12 and/or Anti-IL-23 Antibodies in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2019;15(5):255-65.
25. Neurath MF. IL-23 in inflammatory bowel diseases and colon cancer. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2019;45:1-8.
26. Schett G, McInnes IB, Neurath MF. Reframing Immune-Mediated Inflammatory Diseases through Signature Cytokine Hubs. *N Engl J Med.* 2021;385(7):628-39.
27. Coskun M, Vermeire S, Nielsen OH. Novel Targeted Therapies for Inflammatory Bowel Disease. *Trends Pharmacol Sci.* 2017;38(2):127-42.
28. Dubois-Camacho K, Ottum PA, Franco-Munoz D, De la Fuente M, Torres-Riquelme A, Diaz-Jimenez D, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel diseases: From clinical practice to molecular biology. *World J Gastroenterol.* 2017;23(36):6628-38.
29. Nielsen OH, Seidelin JB, Ainsworth M, Coskun M. Will novel oral formulations change the management of inflammatory bowel disease? *Expert Opin Investig Drugs.* 2016;25(6):709-18.
30. Hanžel J, D'Haens GR. Anti-interleukin-23 agents for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Opin Biol Ther.* 2020;20(4):399-406.
31. Lasa JS, Olivera PA, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7(2):161-70.

32. Barreiro-de Acosta M, Vallejo N, de la Iglesia D, Uribarri L, Baston I, Ferreira-Iglesias R, et al. Evaluation of the Risk of Relapse in Ulcerative Colitis According to the Degree of Mucosal Healing (Mayo 0 vs 1): A Longitudinal Cohort Study. *J Crohns Colitis*. 2016;10(1):13-9.
33. Reinink AR, Lee TC, Higgins PD. Endoscopic Mucosal Healing Predicts Favorable Clinical Outcomes in Inflammatory Bowel Disease: A Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(8):1859-69.
34. Cottone M, Scimeca D, Mocciaro F, Civitavecchia G, Perricone G, Orlando A. Clinical course of ulcerative colitis. *Dig Liver Dis*. 2008;40 Suppl 2:247-52.
35. Eisenstein M. Ulcerative colitis: towards remission. *Nature*. 2018;563(7730):33.
36. Ordas I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2012;380(9853):1606-19.
37. Baumgart DC. The diagnosis and treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Dtsch Arztebl Int*. 2009;106(8):123-33.
38. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, Aadland E, Hoie 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.
39. Monstad IL, Solberg IC, Cvancarova M, Hovde O, Henriksen M, Huppertz-Hauss G, et al. Outcome of Ulcerative Colitis 20 Years after Diagnosis in a Prospective Population-based Inception Cohort from South-Eastern Norway, the IBSEN Study. *J Crohns Colitis*. 2021;15(6):969-79.
40. Bernklev T, Jahnsen J, Henriksen M, Lygren I, Aadland E, Sauar J, et al. Relationship between sick leave, unemployment, disability, and health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(5):402-12.
41. Dignass A, Waller J, Cappelleri JC, Modesto I, Kisser A, Dietz L, et al. Living with ulcerative colitis in Germany: a retrospective analysis of dose escalation, concomitant treatment use and healthcare costs. *J Med Econ*. 2020;23(4):415-27.
42. Knowles SR, Keefer L, Wilding H, Hewitt C, Graff LA, Mikocka-Walus A. Quality of Life in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analyses-Part II. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(5):966-76.
43. Taleban S, Li D, Targan SR, Ippoliti A, Brant SR, Cho JH, et al. Ocular Manifestations in Inflammatory Bowel Disease Are Associated with Other Extra-intestinal Manifestations, Gender, and Genes Implicated in Other Immune-related Traits. *J Crohns Colitis*. 2016;10(1):43-9.
44. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, Pittet V, Prinz Vavricka BM, Zeitz J, et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(1):110-9.
45. Vavricka SR, Rogler G, Gantenbein C, Spoerri M, Prinz Vavricka M, Navarini AA, et al. Chronological Order of Appearance of Extraintestinal Manifestations Relative to the Time of IBD Diagnosis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(8):1794-800.
46. Fleming M, Ravula S, Tatishchev SF, Wang HL. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. *J Gastrointest Oncol*. 2012;3(3):153-73.
47. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*. 2001;48(4):526-35.
48. 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):1099-105; quiz 340-1.

49. Baretton GB, Aust DE. Intraepitheliale Neoplasie/Dysplasie – Diagnose bei Colitis ulcerosa. *Pathologie*. 2008;29 Suppl 2:280-5.
50. Gan SI, Beck PL. A new look at toxic megacolon: an update and review of incidence, etiology, pathogenesis, and management. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(11):2363-71.
51. Kvasnovsky CL, Aujla U, Bjarnason I. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and exacerbations of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(3):255-63.
52. Narula N, Fine M, Colombel JF, Marshall JK, Reinisch W. Systematic Review: Sequential Rescue Therapy in Severe Ulcerative Colitis: Do the Benefits Outweigh the Risks? *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(7):1683-94.
53. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Sauar J, Schulz T, Stray N, et al. Change of diagnosis during the first five years after onset of inflammatory bowel disease: results of a prospective follow-up study (the IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol*. 2006;41(9):1037-43.
54. Bentley E, Jenkins D, Campbell F, Warren B. How could pathologists improve the initial diagnosis of colitis? Evidence from an international workshop. *J Clin Pathol*. 2002;55(12):955-60.
55. Pascu M, Roznowski AB, Muller HP, Adler A, Wiedenmann B, Dignass AU. Clinical relevance of transabdominal ultrasonography and magnetic resonance imaging in patients with inflammatory bowel disease of the terminal ileum and large bowel. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10(4):373-82.
56. Ishida N, Higuchi T, Miyazu T, Tamura S, Tani S, Yamade M, et al. C-reactive protein is superior to fecal biomarkers for evaluating colon-wide active inflammation in ulcerative colitis. *Sci Rep*. 2021;11(1):12431.
57. Issa M, Vijayapal A, Graham MB, Beaulieu DB, Otterson MF, Lundeen S, et al. Impact of *Clostridium difficile* on inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(3):345-51.
58. Rodemann JF, Dubberke ER, Reske KA, Seo DH, Stone CD. Incidence of *Clostridium difficile* infection in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(3):339-44.
59. Fu Y, Wang L, Xie C, Zou K, Tu L, Yan W, et al. Comparison of non-invasive biomarkers faecal BAFF, calprotectin and FOBT in discriminating IBS from IBD and evaluation of intestinal inflammation. *Sci Rep*. 2017;7(1):2669.
60. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J*. 1955;2(4947):1041-8.
61. Feuerstein J. Hospital Management of Acute Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2021;17(3):128-31.
62. Travis SP, Stange EF, Lemann M, Oresland T, Bemelman WA, Chowers Y, et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohns Colitis*. 2008;2(1):24-62.
63. 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. *J Crohns Colitis*. 2017;11(6):649-70.
64. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006;55(6):749-53.

65. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Skyrizi® 600 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Skyrizi® 360 mg/Skyrizi® 180 mg Injektionslösung in einer Patrone. Skyrizi® 90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Risankizumab). Stand: Juli 2024.
66. Lewis JD, Scott FI, Brensinger CM, Roy JA, Osterman MT, Mamtani R, et al. Increased Mortality Rates With Prolonged Corticosteroid Therapy When Compared With Antitumor Necrosis Factor-alpha-Directed Therapy for Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(3):405-17.
67. Cazzato G, Colagrande A, Andriola V, Lettini T, Cicco S, Candance PMV, et al. Histological Hallmarks of Mucosal Healing in Inflammatory Bowel Diseases in the Era of Monoclonal Antibodies Therapy: New Insights and Perspectives. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(9):1570-82.
68. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2007;132(2):763-86.
69. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1723-36.
70. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johanns J, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2019;381(13):1201-14.
71. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen. Stand Juni 2021.
72. Janssen Biologics B. V. Fachinformation REMICADE® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand Oktober 2023.
73. Janssen Biologics B. V. Fachinformation Simponi® 50 mg Injektionslösung in vorgefülltem Injektor/Fertigspritze. Stand November 2023.
74. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation STELARA® 45 mg Injektionslösung STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand Mai 2023.
75. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation XELJANZ® 5 mg/10 mg Filmtabletten, Stand Oktober 2023.
76. Takeda Pharma A/S. Fachinformation ENTYVIO® 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand März 2024.
77. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Zeposia® Hartkapseln. Stand März 2023.
78. Galapagos NV. Fachinformation Jyseleca® Filmtabletten. Stand Januar 2024.
79. D'Amico F, Gomollón F, Bamias G, Magro F, Targownik L, Leitner C, et al. Proportion of inflammatory bowel diseases patients with suboptimal disease control in daily clinical practice-Real-world evidence from the inflammatory bowel diseases-podcast study. *United European Gastroenterol J.* 2024.
80. Ben-Horin S, Kopylov U, Chowers Y. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev.* 2014;13(1):24-30.
81. Lopetuso LR, Gerardi V, Papa V, Scaldaferrri F, Rapaccini GL, Gasbarrini A, et al. Can We Predict the Efficacy of Anti-TNF-alpha Agents? *Int J Mol Sci.* 2017;18(9):1973.
82. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2005;353(23):2462-76.

83. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146(1):85-95; quiz e14-5.
84. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2012;142(2):257-65 e1-3.
85. Engel T, Ungar B, Yung DE, Ben-Horin S, Eliakim R, Kopylov U. Vedolizumab in IBD-Lessons From Real-world Experience; A Systematic Review and Pooled Analysis. *J Crohns Colitis*. 2017;12(2):245-57.
86. Ungar B, Kopylov U, Yavzori M, Fudim E, Picard O, Lahat A, et al. Association of Vedolizumab Level, Anti-Drug Antibodies, and alpha4beta7 Occupancy With Response in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(5):697-705 e7.
87. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013;369(8):699-710.
88. Sabino J, Verstockt B, Vermeire S, Ferrante M. New biologics and small molecules in inflammatory bowel disease: an update. *Therap Adv Gastroenterol*. 2019;12:1756284819853208.
89. Yasir M, Goyal A, Sonthalia S. Corticosteroid Adverse Effects. *StatPearls*. 2022. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531462>. [Zugriff am: 03.07.2024]
90. Hall NJ, Rubin GP, Hungin AP, Dougall A. Medication beliefs among patients with inflammatory bowel disease who report low quality of life: a qualitative study. *BMC Gastroenterol*. 2007;7:20.
91. Blumenstein I, Lügering A, Fischer I, Hammer L, Rath S, Bokemeyer B. Steroidgebrauch bei einem hohen Anteil von CED-Patienten – erste Ergebnisse aus der deutschen Kohorte der IBD-DICE-Studie. 2022.
92. Limsrivilai J, Stidham RW, Govani SM, Waljee AK, Huang W, Higgins PD. Factors That Predict High Health Care Utilization and Costs for Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(3):385-92 e2.
93. Gordon KB, Blauvelt A, Bachelez H, Kaplan B, Koetse W, Drogaris L, et al. POS1023 - Long-Term Safety of Risankizumab in Patients With Psoriatic Disease: Findings From Integrated Analyses of 17 Clinical Trials in Psoriasis and 4 in Psoriatic Arthritis. Presented at the European Congress of Rheumatology (EULAR), 1–4 June 2022, Copenhagen, Denmark. 2022.
94. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2021). Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung (G2/L2/W2), Geschlecht, Altersjahre. Stand: 03. Juli 2024. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12421-0002&bypass=true&levelindex=0&levelid=1695117076624#abreadcrumb>. [Zugriff am: 03.07.2024]
95. Galapagos Biopharma Germany GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Filgotinib (Jyseleca®). Modul 3A. 2021. Verfügbar unter: <https://www.g->

- [ba.de/downloads/92-975-5299/2021\\_12\\_01\\_Modul3\\_Filgotinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5299/2021_12_01_Modul3_Filgotinib.pdf). [Zugriff am: 03.07.2024]
96. Müller S, Khalid M, Patel H, Wilke T, Dittmar A. P662 A retrospective claims analysis on the prevalence and incidence of ulcerative colitis in Germany and the frequency of advanced therapy use. *J Crohns Colitis*. 2021;15(Suppl. 1, May 2021):587–8.
97. Hein R, Koster I, Bollschweiler E, Schubert I. Prevalence of inflammatory bowel disease: estimates for 2010 and trends in Germany from a large insurance-based regional cohort. *Scand J Gastroenterol*. 2014;49(11):1325-35.
98. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Herleitung der Zielpopulation - Epidemiologische Berechnungen. 2024.
99. Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Tofacitinib (XELJANZ®). Modul 3B. 2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2552/2018-08-14\\_Modul3B\\_Tofacitinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2552/2018-08-14_Modul3B_Tofacitinib.pdf). [Zugriff am: 03.07.2024]
100. 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.
101. Timmer A, Goebell H. Incidence of ulcerative colitis, 1980-1995-a prospective study in an urban population in Germany. *Z Gastroenterol*. 1999;37(11):1079-84.
102. Burisch J, Pedersen N, Cukovic-Cavka S, Brinar M, Kaimakliotis I, Duricova D, et al. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut*. 2014;63(4):588-97.
103. Ott C, Obermeier F, Thieler S, Kemptner D, Bauer A, Scholmerich J, et al. The incidence of inflammatory bowel disease in a rural region of Southern Germany: a prospective population-based study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008;20(9):917-23.
104. Stallmach A, Häuser W, 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. Verfügbar unter: <https://www.barmer.de/resource/blob/1023410/1f5b78999d9b260f1b2a6ccbc4518170/barmer-gek-gw-aktuell-2012-die-chronisch-entzuendlichen-darmerkrankungen-morbus-crohn-und-colitus-ulcerosa-data.pdf>. [Zugriff am: 03.07.2024]
105. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Upadacitinib (RINVOQ®). Modul 3A. 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6026/2022\\_08\\_24\\_Modul3A\\_Upadacitinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6026/2022_08_24_Modul3A_Upadacitinib.pdf). [Zugriff am: 03.07.2024]
106. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Tofacitinib (neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa), Stand: 21. Februar 2019 2019. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5587/2019-02-21\\_AM-RL-XII\\_Tofacitinib\\_D-374\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5587/2019-02-21_AM-RL-XII_Tofacitinib_D-374_TrG.pdf). [Zugriff am: 03.07.2024]
107. Grandt D, Schubert I. Arzneimittelreport 2016, Analysen zur Arzneimitteltherapie und Arzneimitteltherapiesicherheit, Band 39. Stand: 01. Januar 2016.
108. Bundesgesundheitsministerium (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln, KF23BUND Stand: August 2023. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statis](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statis)

- tiken/GKV/Kennzahlen Daten/KF2023Bund August 2023.pdf. [Zugriff am: 03.07.2024]
109. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Altersgruppen. Deutschland. Stand: Juni 2024. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-altersgruppen.html#474508>. [Zugriff am: 03.07.2024]
110. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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). Mirikizumab (Colitis Ulcerosa, vorbehandelt). 2024. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6409/2024-01-18\\_AM-RL-XII\\_Mirikizumab\\_D-950.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6409/2024-01-18_AM-RL-XII_Mirikizumab_D-950.pdf). [Zugriff am: 03.07.2024]

### 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 3-17 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-10 bis 3-17 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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.*

Bei der CU handelt es sich um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf. Dementsprechend werden im vorliegenden Dossier nur die Kosten für eine Erhaltungstherapie dargestellt, initiale Induktionstherapien bleiben für die Kostendarstellung unberücksichtigt. Aufgrund des chronischen Charakters der Erkrankung ist die Therapie zudem zeitlich nicht begrenzt, sodass für keines der Arzneimittel eine maximale Anwendungsdauer

angegeben wird. Dieses Vorgehen wurde in vorangegangenen Verfahren in der Indikation CU bereits vom G-BA akzeptiert.

Tabelle 3-10: 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)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Risankizumab	Zielpopulation (Population A/B)	<u>kontinuierlich:</u> 1 x alle 8 Wochen 180 mg s.c. oder 360 mg s.c. <sup>a</sup>	6,5	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Adalimumab	Population A/B	<u>kontinuierlich:</u> 1 x alle 2 Wochen 40 mg s.c. oder 1x alle 2 Wochen 80 mg s.c. <sup>b</sup> oder 1x wöchentlich 40 mg s.c. <sup>b</sup>	26,1	1
			26,1	
			52,1	
Golimumab	Population A/B	<u>kontinuierlich:</u> 1 x alle 4 Wochen 50 mg s.c. oder 100 mg s.c. <sup>c</sup>	13,0	1
Infliximab	Population A/B	<u>kontinuierlich:</u> 1 x alle 8 Wochen 5 mg/kg Körpergewicht i.v. <sup>d</sup>	6,5	1
Ozanimod	Population A/B	<u>kontinuierlich:</u> 1 x täglich 0,92 mg p.o.	365,0	1
Ustekinumab	Population A/B	<u>kontinuierlich:</u> 1 x alle 12 Wochen 90 mg s.c. oder 1 x alle 8 Wochen 90 mg s.c. <sup>e</sup>	4,3	1
			6,5	
Vedolizumab	Population A/B	<u>kontinuierlich:</u> 1 x alle 2 Wochen 108 mg s.c. oder 1 x alle 8 Wochen 300 mg i.v. oder 1 x alle 4 Wochen 300 mg i.v. <sup>f</sup>	26,1	1
			6,5	
			13,0	

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)
Filgotinib	Population B	<u>kontinuierlich:</u> 1 x täglich 200 mg p.o.	365,0	1
Tofacitinib	Population B	<u>kontinuierlich:</u> 2 x täglich 5 mg p.o. oder 10 mg p.o. <sup>s</sup>	730,0	1

Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.

Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.

Population A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.

Population B: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf ein Biologikum (TNF- $\alpha$ -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.

a: Die empfohlene Erhaltungsdosis von Risankizumab basiert auf dem individuellen Ansprechen des Patienten. Eine Dosis von 180 mg s.c. alle 8 Wochen wird für Patienten empfohlen, bei denen nach der Induktion eine ausreichende Verbesserung der Krankheitsaktivität festgestellt wurde. Eine Dosis von 360 mg s.c. alle 8 Wochen wird für Patienten empfohlen, bei denen nach der Induktion keine ausreichende Verbesserung der Krankheitsaktivität festgestellt wurde.

b: Bei unzureichendem Ansprechen kann Adalimumab in einer Dosierung von 40 mg s.c. wöchentlich bzw. 80 mg s.c. alle 2 Wochen gegeben werden.

c: Bei unzureichendem Ansprechen kann Golimumab in einer Dosierung von 100 mg s.c. alle 4 Wochen gegeben werden. Patienten mit einem Körpergewicht von 80 kg oder mehr erhalten in jedem Fall 100 mg s.c. alle 4 Wochen.

d: Infliximab kann in der Erhaltungstherapie auch subkutan angewendet werden. Die Darstellung in der Kostenberechnung beschränkt sich auf die festbetragsregelte intravenöse Infusionstherapie.

e: Bei unzureichendem Ansprechen kann Ustekinumab in einer Dosierung von 90 mg s.c. alle 8 Wochen gegeben werden.

f: Bei unzureichendem Ansprechen kann Vedolizumab in einer Dosierung von 300 mg i.v. alle 4 Wochen gegeben werden.

g: Bei unzureichendem Ansprechen kann Tofacitinib in einer Dosierung von 10 mg p.o. zweimal täglich gegeben werden.

CU: Colitis ulcerosa; i.v.: Intravenös; p.o.: Peroral; s.c.: Subkutan; TNF: Tumornekrosefaktor

Quelle: (1)

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Für alle dargestellten Therapien wird der Behandlungsmodus und die Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr anhand der jeweils laut Fachinformation zugelassenen verschiedenen Dosierungen bzw. Dosisfrequenzen dargestellt. Dies steht im Einklang mit der deutschen Leitlinie für CU. Obwohl die Zahl der verfügbaren medikamentösen Therapien bei CU steigt, ist weiterhin die Zahl der effektiven Therapien limitiert, sodass die verfügbaren remissionserhaltenden Therapien in einer optimalen Dosierung und in optimalen Dosierungsintervallen angewendet werden sollten (2). Im realen Therapiealltag bei den CED generell, speziell auch der CU, werden die Dosierungen der bestehenden Therapien regelhaft optimiert, sodass die Therapie bei mehr als der Hälfte der Patienten eskaliert wird (3). Dies zeigt deutlich den Bedarf der Eskalationsmöglichkeit im Therapiealltag, sodass jeweils alle zugelassenen Dosierungen der Wirkstoffe zu berücksichtigen sind.

Auch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erachtet die Darstellung der zugelassenen erhöhten Dosierungen bzw. Dosisfrequenzen als nachvollziehbar und ist der Auffassung, dass diese als Obergrenze angesetzt werden können (4-6). Der G-BA stellte in seinem Beschluss zu Vedolizumab im Jahr 2015 ebenfalls die Kosten für beide zugelassenen Dosisfrequenzen von Vedolizumab sowie der ZVT Adalimumab dar, wie von den Fachinformationen vorgegeben (7). Hier besteht eine Diskrepanz zu späteren Beschlüssen in der Indikation CU, in denen für Vedolizumab und Adalimumab nur noch die geringere Dosisfrequenz berücksichtigt wurde. Auch für weitere, später zugelassene Wirkstoffe wurde jeweils lediglich die geringere Dosierung bzw. Dosisfrequenz dargestellt (8-11). Bei diesem Vorgehen bleibt jedoch die im Therapiealltag notwendige Eskalation der CU-Therapie unberücksichtigt, wodurch die Kostendarstellung in den Beschlüssen nicht der Versorgungsrealität entspricht.

## **Zu bewertendes Arzneimittel**

### ***Risankizumab***

Risankizumab ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven CU bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen (12).

Die empfohlene Dosierung von Risankizumab bei der Behandlung der CU basiert auf dem individuellen Ansprechen der Patienten. Eine Dosis von 180 mg subkutan (s.c.) alle 8 Wochen wird für Patienten empfohlen, bei denen nach der Induktion eine ausreichende Verbesserung der Krankheitsaktivität festgestellt wurde. Eine Dosis von 360 mg s.c. alle 8 Wochen wird für Patienten empfohlen, bei denen nach der Induktion keine ausreichende Verbesserung der Krankheitsaktivität festgestellt wurde (Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Aufgrund des 8-wöchigen Behandlungsintervalls wird von 6,5 Behandlungen pro Jahr pro Patient ausgegangen.

## **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

### ***Adalimumab***

Adalimumab ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven CU bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Glukokortikoide und 6-Mercaptopurin oder Azathioprin, unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist (13).

Die empfohlene Dosierung von Adalimumab bei der Behandlung der CU beträgt 40 mg s.c. alle 2 Wochen. Bei unzureichendem Ansprechen kann Adalimumab in einer Dosierung von 40 mg s.c. wöchentlich bzw. 80 mg s.c. alle 2 Wochen gegeben werden (Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Aufgrund des Behandlungsintervalls von 2 Wochen bzw. einer Woche wird von 26,1 Behandlungen bzw. 52,1 Behandlungen pro Jahr pro Patient ausgegangen.

### ***Golimumab***

Golimumab ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven CU bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und 6-Mercaptopurin oder Azathioprin, unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben (14).

Die empfohlene Dosierung von Golimumab bei der Behandlung der CU beträgt 50 mg s.c. alle 4 Wochen. Bei unzureichendem Ansprechen kann Golimumab in einer Dosierung von 100 mg s.c. alle 4 Wochen gegeben werden (Abschnitt 4.2 und Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Für Patienten mit einem Körpergewicht von 80 kg oder mehr beträgt die zugelassene Dosierung 100 mg s.c. alle 4 Wochen. Aufgrund des 4-wöchigen Behandlungsintervalls wird von 13 Behandlungen pro Jahr pro Patient ausgegangen.

### ***Infliximab***

Infliximab ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven CU bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und 6-Mercaptopurin oder Azathioprin, unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben (15).

Die empfohlene Dosierung von Infliximab bei der Behandlung der CU beträgt 5 mg/kg Körpergewicht als intravenöse (i.v.) Infusion alle 8 Wochen (Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Aufgrund des 8-wöchigen Behandlungsintervalls wird von 6,5 Behandlungen pro Jahr pro Patient ausgegangen.

### ***Ozanimod***

Ozanimod ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben (16).

Die empfohlene Dosierung von Ozanimod bei der Behandlung der CU beträgt 0,92 mg peroral (p.o.) einmal täglich (Abschnitt 4.2. der Fachinformation). Die Behandlung erfolgt kontinuierlich, weshalb von 365 Behandlungen pro Jahr pro Patient ausgegangen wird.

### ***Ustekinumab***

Ustekinumab ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die entweder auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen (17).

Die empfohlene Dosierung von Ustekinumab bei der Behandlung der CU beträgt 90 mg s.c. alle 12 Wochen. Bei unzureichendem Ansprechen kann Ustekinumab in einer Dosierung von 90 mg s.c. alle 8 Wochen gegeben werden (Abschnitt 4.2, Abschnitt 5.1 und Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Aufgrund des Behandlungsintervalls von 12 Wochen bzw. 8 Wochen wird von 4,3 Behandlungen bzw. 6,5 Behandlungen pro Jahr pro Patient ausgegangen.

### ***Vedolizumab***

Vedolizumab ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der TNF-Inhibitoren unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen (18, 19).

Die empfohlene Dosierung von Vedolizumab bei der Behandlung der CU beträgt 108 mg s.c. alle 2 Wochen oder 300 mg i.v. alle 8 Wochen. Bei unzureichendem Ansprechen kann Vedolizumab in einer Dosierung von 300 mg i.v. alle 4 Wochen gegeben werden (Abschnitt 4.2. der Fachinformation). Aufgrund des Behandlungsintervalls von 2 Wochen, 4 Wochen bzw. 8 Wochen wird von 26,1 Behandlungen, 13 Behandlungen bzw. 6,5 Behandlungen pro Jahr pro Patient ausgegangen.

### ***Filgotinib***

Filgotinib ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver CU bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht mehr vertragen haben (20).

Die empfohlene Dosierung von Filgotinib bei der Behandlung der CU beträgt 200 mg p.o. einmal täglich (Abschnitt 4.2. der Fachinformation). Die Behandlung erfolgt kontinuierlich, weshalb von 365 Behandlungen pro Jahr pro Patient ausgegangen wird.

### ***Tofacitinib***

Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben (21).

Die empfohlene Dosierung von Tofacitinib bei der Behandlung der CU beträgt 5 mg p.o. zweimal täglich. Bei unzureichendem Ansprechen kann Tofacitinib in einer Dosierung von 10 mg p.o. zweimal täglich gegeben werden (Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Die Behandlung erfolgt kontinuierlich, weshalb von 730 Behandlungen pro Jahr pro Patient ausgegangen wird.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-10). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-11: 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)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Risankizumab	Zielpopulation (Population A/B)	<u>kontinuierlich:</u> 1 x alle 8 Wochen 180 mg s.c. oder 360 mg s.c. <sup>a</sup>	6,5
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Adalimumab	Population A/B	<u>kontinuierlich:</u> 1 x alle 2 Wochen 40 mg s.c. oder	26,1
		1x alle 2 Wochen 80 mg s.c. <sup>b</sup> oder	26,1
		1x wöchentlich 40 mg s.c. <sup>b</sup>	52,1
Golimumab	Population A/B	<u>kontinuierlich:</u> 1 x alle 4 Wochen 50 mg s.c. oder 100 mg s.c. <sup>c</sup>	13,0
Infliximab	Population A/B	<u>kontinuierlich:</u> 1 x alle 8 Wochen 5 mg/kg Körpergewicht i.v. <sup>d</sup>	6,5

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungsmodus</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>
Ozanimod	Population A/B	<u>kontinuierlich:</u> 1 x täglich 0,92 mg p.o.	365,0
Ustekinumab	Population A/B	<u>kontinuierlich:</u> 1 x alle 12 Wochen 90 mg s.c. oder 1 x alle 8 Wochen 90 mg s.c. <sup>e</sup>	4,3 6,5
Vedolizumab	Population A/B	<u>kontinuierlich:</u> 1 x alle 2 Wochen 108 mg s.c. oder 1 x alle 8 Wochen 300 mg i.v. 1 x alle 4 Wochen 300 mg i.v. <sup>f</sup>	26,1 6,5 13,0
Filgotinib	Population B	<u>kontinuierlich:</u> 1 x täglich 200 mg p.o.	365,0

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Tofacitinib	Population B	<u>kontinuierlich:</u> 2 x täglich 5 mg p.o. oder 10 mg p.o. <sup>g</sup>	365,0
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.</p> <p>Population A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.</p> <p>Population B: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf ein Biologikum (TNF-<math>\alpha</math>-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.</p> <p>a: Die empfohlene Erhaltungsdosis von Risankizumab basiert auf dem individuellen Ansprechen des Patienten. Eine Dosis von 180 mg s.c. alle 8 Wochen wird für Patienten empfohlen, bei denen nach der Induktion eine ausreichende Verbesserung der Krankheitsaktivität festgestellt wurde. Eine Dosis von 360 mg s.c. alle 8 Wochen wird für Patienten empfohlen, bei denen nach der Induktion keine ausreichende Verbesserung der Krankheitsaktivität festgestellt wurde.</p> <p>b: Bei unzureichendem Ansprechen kann Adalimumab in einer Dosierung von 40 mg s.c. wöchentlich bzw. 80 mg s.c. alle 2 Wochen gegeben werden.</p> <p>c: Bei unzureichendem Ansprechen kann Golimumab in einer Dosierung von 100 mg s.c. alle 4 Wochen gegeben werden. Patienten mit einem Körpergewicht von 80 kg oder mehr erhalten in jedem Fall 100 mg s.c. alle 4 Wochen.</p> <p>d: Infliximab kann in der Erhaltungstherapie auch subkutan angewendet werden. Die Darstellung in der Kostenberechnung beschränkt sich auf die festbetragsregelte intravenöse Infusionstherapie.</p> <p>e: Bei unzureichendem Ansprechen kann Ustekinumab in einer Dosierung von 90 mg s.c. alle 8 Wochen gegeben werden.</p> <p>f: Bei unzureichendem Ansprechen kann Vedolizumab in einer Dosierung von 300 mg i.v. alle 4 Wochen gegeben werden.</p> <p>g: Bei unzureichendem Ansprechen kann Tofacitinib in einer Dosierung von 10 mg p.o. zweimal täglich gegeben werden</p> <p>CU: Colitis ulcerosa; i.v.: Intravenös; p.o.: Peroral; s.c.: Subkutan; TNF: Tumornekrosefaktor</p> <p>Quelle: (1)</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Risankizumab	Zielpopulation (Population A/B)	6,5	180 mg s.c. oder 360 mg s.c. <sup>a</sup>	1.170 mg oder 2.340 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Adalimumab	Population A/B	26,1 oder 52,1 <sup>a</sup>	40 mg s.c. oder 80 mg s.c. <sup>b</sup>	1.044 mg oder 2.084 mg <sup>a</sup>
Golimumab	Population A/B	13,0	50 mg s.c. oder 100 mg s.c. <sup>c</sup>	650 mg oder 1.300 mg
Infliximab	Population A/B	6,5	5 mg/kg Körpergewicht ( $\triangleq$ 400 mg) i.v. <sup>d</sup>	2.600 mg <sup>e</sup>
Ozanimod	Population A/B	365,0	0,92 mg p.o.	335,8 mg
Ustekinumab	Population A/B	4,3 oder 6,5 <sup>f</sup>	90 mg s.c.	387 mg oder 585 mg
Vedolizumab	Population A/B	26,1 oder 6,5 oder 13,0	108 mg s.c. oder 300 mg i.v. <sup>g</sup>	2.818,8 mg oder 1.950 mg oder 3.900 mg
Filgotinib	Population B	365,0	200 mg p.o.	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 nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Tofacitinib	Population B	365,0	2 x täglich 5 mg p.o. oder 10 mg p.o. <sup>h</sup>	3.650 mg oder 7.300 mg
<p>Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.</p> <p>Population A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.</p> <p>Population B: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf ein Biologikum (TNF-<math>\alpha</math>-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.</p> <p>a: Die empfohlene Erhaltungsdosis von Risankizumab basiert auf dem individuellen Ansprechen des Patienten. Eine Dosis von 180 mg s.c. alle 8 Wochen wird für Patienten empfohlen, bei denen nach der Induktion eine ausreichende Verbesserung der Krankheitsaktivität festgestellt wurde. Eine Dosis von 360 mg s.c. alle 8 Wochen wird für Patienten empfohlen, bei denen nach der Induktion keine ausreichende Verbesserung der Krankheitsaktivität festgestellt wurde.</p> <p>b: Bei unzureichendem Ansprechen kann Adalimumab in einer Dosierung von 40 mg s.c. wöchentlich bzw. 80 mg s.c. alle 2 Wochen gegeben werden.</p> <p>c: Bei unzureichendem Ansprechen kann Golimumab in einer Dosierung von 100 mg s.c. alle 4 Wochen gegeben werden. Patienten mit einem Körpergewicht von 80 kg oder mehr erhalten in jedem Fall 100 mg s.c. alle 4 Wochen.</p> <p>d: Infliximab kann als Erhaltungstherapie auch subkutan angewendet werden. Die Darstellung in der Kostenberechnung beschränkt sich auf die festbetragsgeregelte intravenöse Infusionstherapie.</p> <p>e: Der Berechnung des Verbrauchs wird ein durchschnittliches Körpergewicht von 77,7 kg zu Grunde gelegt (22). Rechnerisch ergeben sich damit 388,5 mg, die, aufgrund der Verwendung von Infusionsbeuteln à 100 mg, auf 400 mg gerundet werden.</p> <p>f: Bei unzureichendem Ansprechen kann Ustekinumab in einer Dosierung von 90 mg s.c. alle 8 Wochen gegeben werden.</p> <p>g: Bei unzureichendem Ansprechen kann Vedolizumab in einer Dosierung von 300 mg i.v. alle 4 Wochen gegeben werden.</p> <p>h: Bei unzureichendem Ansprechen kann Tofacitinib in einer Dosierung von 10 mg p.o. zweimal täglich gegeben werden.</p> <p>CU: Colitis ulcerosa; i.v.: Intravenös; p.o.: Peroral; s.c.: Subkutan; TNF: Tumornekrosefaktor</p> <p>Quelle: (1)</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

Die Berechnung des Jahresverbrauchs aller in Tabelle 3-12 aufgeführten Arzneimittel erfolgte unter Berücksichtigung der jeweiligen Fachinformation. Für den Jahresverbrauch pro Patient wurde die Anzahl der Behandlungstage pro Patient pro Jahr mit dem Verbrauch pro Gabe multipliziert.

Die Dosierung von Infliximab ist abhängig vom Körpergewicht des Patienten. Für die Berechnung des Verbrauchs an Infliximab bei erwachsenen Patienten wird das durchschnittliche Körpergewicht der deutschen Bevölkerung gemäß Mikrozensus 2021 von 77,7 kg herangezogen (22). Der Verbrauch pro Patient pro Jahr beruht auf tatsächlich zu verabreichenden Dosen inklusive eines eventuell anfallenden Verwurfs oder Rundungen der Dosis.

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

*Geben Sie in Tabelle 3-13 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 3-13: 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Risankizumab	2.942,76 € (SKYRIZI® 180 mg Injektionslösung in einer Patrone, 1 Patrone, PZN: 19253838)	2.940,76 € [2,00 € <sup>a</sup> ]
	2.942,76 € (SKYRIZI® 360 mg Injektionslösung in einer Patrone, 1 Patrone, PZN: 18065017)	2.940,76 € [2,00 € <sup>a</sup> ]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Adalimumab <sup>b</sup>	2.859,20 € (HUMIRA® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen, 6 Fertigpens, PZN: 11515279)	2.857,20 € [2,00 € <sup>a</sup> ]
Golimumab <sup>b</sup>	2.605,96 € (SIMPONI® 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, 3 Fertigspritzen, PZN: 3297733)	2.603,96 € [2,00 € <sup>a</sup> ]
	4.810,44 € (SIMPONI® 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, 3 Fertigspritzen, PZN: 1786586)	4.808,44 € [2,00 € <sup>a</sup> ]
Infliximab <sup>b,c,d</sup>	3.490,57 € (REMICADE® 100 mg Plv.f.e.Konz.z.Her.e.Inf.- L.Dsf. 5 Durchstechflaschen PZN:72181)	3.488,57 € [2,00 € <sup>a</sup> ]
Ozanimod	5.469,17 € (ZEPOSIA® 0,92 mg Hartkapseln, 98 Hartkapseln, PZN: 16151959)	5.158,12 € [2,00 € <sup>a</sup> ] [309,05 € <sup>e</sup> ]
Ustekinumab	5.818,60 € (STELARA® 90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, 1 Fertigspritze, PZN: 6435992)	5.487,59 € [2,00 € <sup>a</sup> ] [329,01 € <sup>e</sup> ]
Vedolizumab	3.632,34 € (ENTYVIO® 108 mg Injektionslösung im Fertigpen, 6 Fertigpens, PZN: 15894598)	3.426,19 € [2,00 € <sup>a</sup> ] [204,15 € <sup>e</sup> ]
	2.440,77 € (ENTYVIO® 300 mg Plv.f.e.Konz.z.Her.e.Inf.- Lsg.Dsfl., 1 Durchstechflasche, PZN: 10272001)	2.302,67 € [2,00 € <sup>a</sup> ] [136,10 € <sup>e</sup> ]
Filgotinib	3.048,17 € (JYSELECA® 200 mg Filmtabletten, 90 Filmtabletten, PZN: 16731467)	2.875,38 € [2,00 € <sup>a</sup> ] [170,79 € <sup>e</sup> ]

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>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)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Tofacitinib	2.924,03 € (XELJANZ® 5 mg Filmtabletten, 182 Filmtabletten, PZN: 13577882)	2.922,03 € [2,00 € <sup>a</sup> ]
	5.790,43 € (XELJANZ® 10 mg Filmtabletten, 182 Filmtabletten, PZN: 14155717)	5.788,43 € [2,00 € <sup>a</sup> ]
<p>a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V  b: Festbetrag  c: Infliximab kann als Erhaltungstherapie auch subkutan angewendet werden. Die Darstellung in der Kostenberechnung beschränkt sich auf die festbetragsgeregelte intravenöse Infusionstherapie.  d: Der Berechnung des Verbrauchs wird ein durchschnittliches Körpergewicht von 77,7 kg zu Grunde gelegt (22). Rechnerisch ergeben sich damit 388,5 mg, die, aufgrund der Verwendung von Infusionsbeuteln à 100 mg, auf 400 mg gerundet werden.  e: Herstellerrabatt nach § 130a SGB V  GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch  Quelle: (1)</p>		

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

Die Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie die Preise und Rabatte für Risankizumab 360 mg und die ZVT wurden der Lauer-Taxe online (<https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>) mit Stand vom 01. Juni 2024 entnommen. Die Angaben für Risankizumab 180 mg entsprechen der Lauer-Taxe online zum Stand 15. August 2024.

Die angegebenen Kosten wurden unter Abzug der anfallenden, gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt nach § 130 Sozialgesetzbuch [SGB] V in Höhe von 2,00 €, Herstellerabschläge nach § 130a SGB V) berechnet.

Zuzahlungen der Patienten werden bei der Ermittlung der GKV-Kosten entsprechend dem Methodenpapier des IQWiG (23) und der Verfahrensordnung des G-BA (24) im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V nicht berücksichtigt.

In Tabelle 3-13 wird jeweils nur das vorab bestimmte wirtschaftlichste Produkt und die zutreffende Packungsgröße dargestellt. Die Auswahl erfolgte basierend auf den wirtschaftlichsten GKV-Kosten je Einheit und kann dem von AbbVie erstellten Dokument zur Herleitung der Kosten entnommen werden (1).

### 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 3-14 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 3-14: 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Risankizumab	Zielpopulation (Population A/B)	GOP 32670 Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung	1 x vor Therapiebeginn	1
		GOP 34241 Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane	1 x vor Therapiebeginn	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Adalimumab	Population A/B	GOP 32670 Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung	1 x vor Therapiebeginn	1

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

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
		GOP 34241 Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane	1 x vor Therapiebeginn	1
		GOP 32781 HBs-Antigen	1 x vor Therapiebeginn	1
		GOP 32617 HBs-Antikörper	1 x vor Therapiebeginn	1
		GOP 32614 HBc-Antikörper	1 x vor Therapiebeginn	1
		GOP 32817 HBV-DNA quantitativ	1 x vor Therapiebeginn	1
Golimumab	Population A/B	GOP 32670 Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung	1 x vor Therapiebeginn	1
		GOP 34241 Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane	1 x vor Therapiebeginn	1
		GOP 32781 HBs-Antigen	1 x vor Therapiebeginn	1
		GOP 32617 HBs-Antikörper	1 x vor Therapiebeginn	1
		GOP 32614 HBc-Antikörper	1 x vor Therapiebeginn	1
		GOP 32817 HBV-DNA quantitativ	1 x vor Therapiebeginn	1
Infliximab <sup>a</sup>	Population A/B	GOP 32670 Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung	1 x vor Therapiebeginn	1
		GOP 34241 Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane	1 x vor Therapiebeginn	1
		GOP 32781 HBs-Antigen	1 x vor Therapiebeginn	1
		GOP 32617 HBs-Antikörper	1 x vor Therapiebeginn	1
		GOP 32614 HBc-Antikörper	1 x vor Therapiebeginn	1
		GOP 32817 HBV-DNA quantitativ	1 x vor Therapiebeginn	1

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

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
		Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	1 x pro Gabe alle acht Wochen	6,5
		GOP 01510 Ambulante Praxisbetreuung/Infusion	1 x pro Gabe alle acht Wochen	6,5
Ozanimod	Population A/B	GOP 03321 Belastungs-EKG	1 x vor Therapiebeginn	1
Ustekinumab	Population A/B	GOP 32670 Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung	1 x vor Therapiebeginn	1
		GOP 34241 Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane	1 x vor Therapiebeginn	1
Vedolizumab (s.c.)	Population A/B	GOP 32670 Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung	1 x vor Therapiebeginn	1
		GOP 34241 Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane	1 x vor Therapiebeginn	1
Vedolizumab (i.v.)	Population A/B	GOP 32670 Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung	1 x vor Therapiebeginn	1
		GOP 34241 Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane	1 x vor Therapiebeginn	1
		Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	1 x pro Gabe alle acht Wochen oder alle vier Wochen	6,5 oder 13,0
		GOP 01510 Ambulante Praxisbetreuung/Infusion	1 x pro Gabe alle acht Wochen oder alle vier Wochen	6,5 oder 13,0
Filgotinib	Population B	GOP 32670 Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung	1 x vor Therapiebeginn	1

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

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
		GOP 34241 Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane	1 x vor Therapiebeginn	1
		GOP 32781 HBs-Antigen	1 x vor Therapiebeginn	1
		GOP 32617 HBs-Antikörper	1 x vor Therapiebeginn	1
		GOP 32614 HBc-Antikörper	1 x vor Therapiebeginn	1
		GOP 32817 HBV-DNA quantitativ	1 x vor Therapiebeginn	1
Tofacitinib	Population B	GOP 32670 Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung	1 x vor Therapiebeginn	1
		GOP 34241 Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane	1 x vor Therapiebeginn	1
		GOP 32781 HBs-Antigen	1 x vor Therapiebeginn	1
		GOP 32617 HBs-Antikörper	1 x vor Therapiebeginn	1
		GOP 32614 HBc-Antikörper	1 x vor Therapiebeginn	1
		GOP 32817 HBV-DNA quantitativ	1 x vor Therapiebeginn	1

Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.

Population A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.

Population B: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf ein Biologikum (TNF- $\alpha$ -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.

a: Infliximab kann als Erhaltungsstherapie auch subkutan angewendet werden. Die Darstellung in der Kostenberechnung beschränkt sich auf die festbetragsgeregelte intravenöse Infusionstherapie.

CU: Colitis ulcerosa; DNA: Desoxyribonukleinsäure; EKG: Elektrokardiogramm; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; HBc: Hepatitis-B-Core; HBs: Hepatitis-B-Surface; HBV: Hepatitis-B-Virus; i.v.: Intravenös; s.c.: Subkutan

Quellen: (1, 12-21).

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

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

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

### **Risankizumab**

Vor einer Therapie mit Risankizumab muss einmalig abgeklärt werden, ob bei Patienten eine Tuberkuloseinfektion vorliegt. Zum Nachweis einer aktiven bzw. latenten Tuberkuloseinfektion erfolgt eine quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo-Stimulation mit Antigenen (mindestens Early Secreted Antigenic Target of 6 kDa [ESAT-6] und Culture Filtrate Protein 10 [CFP-10]) spezifisch für *Mycobacterium tuberculosis*-complex (außer Bacillus Calmette-Guérin [BCG]) (Gebührenordnungsposition [GOP] 32670). Außerdem soll eine Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane (GOP 34241) durchgeführt werden (12).

### **Adalimumab**

Vor einer Therapie mit Adalimumab muss einmalig abgeklärt werden, ob bei Patienten eine Tuberkuloseinfektion vorliegt. Zum Nachweis einer aktiven bzw. latenten Tuberkuloseinfektion erfolgt eine 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). Außerdem soll eine Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane (GOP 34241) durchgeführt werden.

Ebenfalls einmalig vor der Therapie muss eine virale Hepatitis-Serologie (GOP 32781, GOP 32617, GOP 32614) sowie eine quantitative Bestimmung von Hepatitis-B-Virus (HBV)-Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid, DNA) (GOP 32817) erfolgen (13).

### **Golimumab**

Vor einer Therapie mit Golimumab muss einmalig abgeklärt werden, ob bei Patienten eine Tuberkuloseinfektion vorliegt. Zum Nachweis einer aktiven bzw. latenten Tuberkuloseinfektion erfolgt eine 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). Außerdem soll eine Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane (GOP 34241) durchgeführt werden.

Ebenfalls einmalig vor der Therapie muss eine virale Hepatitis-Serologie (GOP 32781, GOP 32617, GOP 32614) sowie eine quantitative Bestimmung von HBV-DNA (GOP 32817) erfolgen (14).

**Infliximab**

Vor einer Therapie mit Infliximab muss einmalig abgeklärt werden, ob bei Patienten eine Tuberkuloseinfektion vorliegt. Zum Nachweis einer aktiven bzw. latenten Tuberkuloseinfektion erfolgt eine 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). Außerdem soll eine Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane (GOP 34241) durchgeführt werden.

Ebenfalls einmalig vor der Therapie muss eine virale Hepatitis-Serologie (GOP 32781, GOP 32617, GOP 32614) sowie eine quantitative Bestimmung von HBV-DNA (GOP 32817) erfolgen.

Für die Infusion von Infliximab ist zusätzlich die Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern anzurechnen. Zudem sind alle Patienten, denen Infliximab verabreicht wurde, nach der Infusion mindestens 1 bis 2 Stunden hinsichtlich akuter infusionsbedingter Reaktionen zu beobachten; hierfür fallen pro Behandlung Kosten für die ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge (GOP 01510) an (15).

**Ozanimod**

Vor einer Therapie mit Ozanimod muss einmalig bei allen Patienten ein Elektrokardiogramm (EKG) durchgeführt werden, um etwaige Vorerkrankungen des Herzens festzustellen. Da ein reguläres EKG als Posten nicht gesondert berechnungsfähig ist, wurde zur Annäherung der Kosten das Belastungs-EKG (GOP 03321) herangezogen (16).

**Ustekinumab**

Vor einer Therapie mit Ustekinumab muss einmalig abgeklärt werden, ob bei Patienten eine Tuberkuloseinfektion vorliegt. Zum Nachweis einer aktiven bzw. latenten Tuberkuloseinfektion erfolgt eine 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). Außerdem soll eine Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane (GOP 34241) durchgeführt werden (17).

**Vedolizumab (s.c.)**

Vor einer Therapie mit Vedolizumab (s.c.) muss einmalig abgeklärt werden, ob bei Patienten eine Tuberkuloseinfektion vorliegt. Zum Nachweis einer aktiven bzw. latenten Tuberkuloseinfektion erfolgt eine 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). Außerdem soll eine Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane (GOP 34241) durchgeführt werden (18).

**Vedolizumab (i.v.)**

Vor einer Therapie mit Vedolizumab (i.v.) muss einmalig abgeklärt werden, ob bei Patienten eine Tuberkuloseinfektion vorliegt. Zum Nachweis einer aktiven bzw. latenten Tuberkuloseinfektion erfolgt eine 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). Außerdem soll eine Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane (GOP 34241) durchgeführt werden.

Für die Infusion von Vedolizumab ist zusätzlich die Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern anzurechnen. Zudem sind alle Patienten, denen Vedolizumab verabreicht wurde, nach der Infusion mindestens 1 bis 2 Stunden hinsichtlich akuter infusionsbedingter Reaktionen zu beobachten; hierfür fallen pro Behandlung Kosten für die ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge (GOP 01510) an (19).

**Filgotinib**

Vor einer Therapie mit Filgotinib muss einmalig abgeklärt werden, ob bei Patienten eine Tuberkuloseinfektion vorliegt. Zum Nachweis einer aktiven bzw. latenten Tuberkuloseinfektion erfolgt eine 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). Außerdem soll eine Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane (GOP 34241) durchgeführt werden.

Ebenfalls einmalig vor der Therapie muss eine virale Hepatitis-Serologie (GOP 32781, GOP 32617, GOP 32614) sowie eine quantitative Bestimmung von HBV-DNA (GOP 32817) erfolgen (20).

**Tofacitinib**

Vor einer Therapie mit Tofacitinib muss einmalig abgeklärt werden, ob bei Patienten eine Tuberkuloseinfektion vorliegt. Zum Nachweis einer aktiven bzw. latenten Tuberkuloseinfektion erfolgt eine 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). Außerdem soll eine Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane (GOP 34241) durchgeführt werden.

Ebenfalls einmalig vor der Therapie muss eine virale Hepatitis-Serologie (GOP 32781, GOP 32617, GOP 32614) sowie eine quantitative Bestimmung von HBV-DNA (GOP 32817) erfolgen (21).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-14 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 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung (GOP 32670)	58,00 €
Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane (GOP 34241)	17,42 €
HBs-Antigen (GOP 32781)	5,50 €
HBs-Antikörper (GOP 32617)	5,50 €
HBc-Antikörper (GOP 32614)	5,90 €
HBV-DNA (GOP 32817)	89,50 €
Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	100,00 € <sup>a</sup>
Ambulante Praxisbetreuung/Infusion (GOP 01510)	52,87 €
Belastungs-EKG (GOP 03321)	23,63 €
<p>a: Für die Festsetzung der Höhe der Hilfstaxe wird auf die TrG zum Beschluss zu Upadacitinib (neues Anwendungsgebiet: CU) verwiesen (11).</p> <p>CU: Colitis ulcerosa; DNA: Desoxyribonukleinsäure; EKG: Elektrokardiogramm; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; HBc: Hepatitis-B-Core; HBs: Hepatitis-B-Surface; HBV: Hepatitis-B-Virus; TrG: Tragende Gründe</p> <p>Quelle: (1)</p>	

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

Die Kosten der jeweiligen Positionen wurden dem einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) Online (<https://www.kbv.de/html/online-ebm.php>) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) in der Fassung Q2/2024 entnommen.

Für die Berechnung der Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern wird auf die TrG zum Beschluss zu Upadacitinib (Anwendungsgebiet CU) verwiesen (11).

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

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-15 (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 3-16: 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Risankizumab	Zielpopulation (Population A/B)	GOP 32670 Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung	(1 x 58,00 €) 58,00 €
		GOP 34241 Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane	(1 x 17,42 €) 17,42 €
<b>Summe Risankizumab</b>			<b>75,42 €</b>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Adalimumab	Population A/B	GOP 32670 Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung	(1 x 58,00 €) 58,00 €
		GOP 34241 Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane	(1 x 17,42 €) 17,42 €
		GOP 32781 HBs-Antigen	(1 x 5,50 €) 5,50 €
		GOP 32617 HBs-Antikörper	(1 x 5,50 €) 5,50 €
		GOP 32614 HBc-Antikörper	(1 x 5,90 €) 5,90 €
		GOP 32817 HBV-DNA quantitativ	(1 x 89,50 €) 89,50 €
<b>Summe Adalimumab</b>			<b>181,82 €</b>

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Golimumab	Population A/B	GOP 32670 Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung	(1 x 58,00 €) 58,00 €
		GOP 34241 Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane	(1 x 17,42 €) 17,42 €
		GOP 32781 HBs-Antigen	(1 x 5,50 €) 5,50 €
		GOP 32617 HBs-Antikörper	(1 x 5,50 €) 5,50 €
		GOP 32614 HBc-Antikörper	(1 x 5,90 €) 5,90 €
		GOP 32817 HBV-DNA quantitativ	(1 x 89,50 €) 89,50 €
<b>Summe Golimumab</b>			<b>181,82 €</b>
Infliximab <sup>a</sup>	Population A/B	GOP 32670 Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung	(1 x 58,00 €) 58,00 €
		GOP 34241 Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane	(1 x 17,42 €) 17,42 €
		GOP 32781 HBs-Antigen	(1 x 5,50 €) 5,50 €
		GOP 32617 HBs-Antikörper	(1 x 5,50 €) 5,50 €
		GOP 32614 HBc-Antikörper	(1 x 5,90 €) 5,90 €
		GOP 32817 HBV-DNA quantitativ	(1 x 89,50 €) 89,50 €
		Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	(6,5 x 100,00 €) 650,00 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		GOP 01510 Ambulante Praxisbetreuung/ Infusion	(6,5 x 52,87 €) 343,66 €
<b>Summe Infliximab</b>			<b>1.175,48 €</b>
Ozanimod	Population A/B	GOP 03321 EKG	(1 x 23,63 €) 23,63 €
<b>Summe Ozanimod</b>			<b>23,63 €</b>
Ustekinumab	Population A/B	GOP 32670 Quantitative Bestimmung einer in- vitro Interferon-gamma Freisetzung	(1 x 58,00 €) 58,00 €
		GOP 34241 Röntgenübersichts- aufnahme der Brustorgane	(1 x 17,42 €) 17,42 €
<b>Summe Ustekinumab</b>			<b>75,42 €</b>
Vedolizumab (s.c.)	Population A/B	GOP 32670 Quantitative Bestimmung einer in- vitro Interferon-gamma Freisetzung	(1 x 58,00 €) 58,00 €
		GOP 34241 Röntgenübersichts- aufnahme der Brustorgane	(1 x 17,42 €) 17,42 €
<b>Summe Vedolizumab (s.c.)</b>			<b>75,42 €</b>
Vedolizumab (i.v.)	Population A/B	GOP 32670 Quantitative Bestimmung einer in- vitro Interferon-gamma Freisetzung	(1 x 58,00 €) 58,00 €
		GOP 34241 Röntgenübersichts- aufnahme der Brustorgane	(1 x 17,42 €) 17,42 €
		Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	(6,5 x 100,00 €) 650,00 € oder (13 x 100,00 €) 1.300,00 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		GOP 01510 Ambulante Praxisbetreuung/ Infusion	(6,5 x 52,87 €) 343,66 € oder (13 x 52,87 €) 687,31 €
<b>Summe Vedolizumab (i.v.)</b>			<b>1.069,08 € oder 2.062,73 €</b>
Filgotinib	Population B	GOP 32670 Quantitative Bestimmung einer in- vitro Interferon-gamma Freisetzung	(1 x 58,00 €) 58,00 €
		GOP 34241 Röntgenübersichts- aufnahme der Brustorgane	(1 x 17,42 €) 17,42 €
		GOP 32781 HBs-Antigen	(1 x 5,50 €) 5,50 €
		GOP 32617 HBs-Antikörper	(1 x 5,50 €) 5,50 €
		GOP 32614 HBc-Antikörper	(1 x 5,90 €) 5,90 €
		GOP 32817 HBV-DNA quantitativ	(1 x 89,50 €) 89,50 €
<b>Summe Filgotinib</b>			<b>181,82 €</b>
Tofacitinib	Population B	GOP 32670 Quantitative Bestimmung einer in- vitro Interferon-gamma Freisetzung	(1 x 58,00 €) 58,00 €
		GOP 34241 Röntgenübersichts- aufnahme der Brustorgane	(1 x 17,42 €) 17,42 €
		GOP 32781 HBs-Antigen	(1 x 5,50 €) 5,50 €
		GOP 32617 HBs-Antikörper	(1 x 5,50 €) 5,50 €
		GOP 32614 HBc-Antikörper	(1 x 5,90 €) 5,90 €

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
		GOP 32817 HBV-DNA quantitativ	(1 x 89,50 €) 89,50 €
<b>Summe Tofacitinib</b>			<b>181,82 €</b>
<p>Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.</p> <p>Population A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.</p> <p>Population B: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf ein Biologikum (TNF-<math>\alpha</math>-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.</p> <p>a: Infliximab kann als Erhaltungstherapie auch subkutan angewendet werden. Die Darstellung in der Kostenberechnung beschränkt sich auf die festbetragsregelte intravenöse Infusionstherapie.</p> <p>CU: Colitis ulcerosa; DNA: Desoxyribonukleinsäure; EKG: Elektrokardiogramm; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; HBc: Hepatitis-B-Core; HBs: Hepatitis-B-Surface; HBV: Hepatitis-B-Virus; i.v.: Intravenös; s.c.: Subkutan; TNF: Tumornekrosefaktor</p> <p>Quellen: (1, 12-21).</p>			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-17 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.

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

Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Risankizumab	Zielpopulation Population A/B	19.114,94 €	75,42 €	0 €	19.190,36 € <sup>a</sup>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Adalimumab	Population A/B	12.428,82 € 24.810,02 €	181,82 €	0 €	12.610,64 € <sup>b</sup> 24.991,84 € <sup>c</sup>
Golimumab	Population A/B	11.283,83 € 20.836,57 €	181,82 €	0 €	11.465,65 € <sup>d</sup> 21.018,39 € <sup>e</sup>
Infliximab <sup>f</sup>	Population A/B	18.140,56 €	525,48 €	650,00 €	19.316,04 €
Ozanimod	Population A/B	19.211,37 €	23,63 €	0 €	19.235,00 €
Ustekinumab	Population A/B	23.596,64 € 35.669,34 €	75,42 €	0 €	23.672,06 € <sup>g</sup> 35.744,76 € <sup>h</sup>
Vedolizumab <sup>i</sup>	Population A/B	14.903,93 € 29.934,71 €	75,42 € 762,73 € <sup>j</sup>	0 € 1.300,00 € <sup>j</sup>	14.979,35 € <sup>k</sup> 31.997,44 € <sup>l</sup>
Filgotinib	Population B	11.661,26 €	181,82 €	0 €	11.843,08 €
Tofacitinib	Population B	11.720,23 € 23.217,33 €	181,82 €	0 €	11.902,05 € <sup>m</sup> 23.399,15 € <sup>n</sup>
<p>Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.</p> <p>Population A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.</p> <p>Population B: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf ein Biologikum (TNF-<math>\alpha</math>-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.</p> <p>a: Bei Gabe von 180 mg Risankizumab alle 8 Wochen sowie bei Gabe von 360 mg Risankizumab alle 8 Wochen</p> <p>b: Bei Gabe von 40 mg Adalimumab alle 2 Wochen</p> <p>c: Bei Gabe von 40 mg Adalimumab wöchentlich bzw. 80 mg Adalimumab alle 2 Wochen.</p> <p>d: Bei Gabe von 50 mg Golimumab alle 4 Wochen</p> <p>e: Bei Gabe von 100 mg Golimumab alle 4 Wochen</p>					

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<p>f: Infliximab kann als Erhaltungstherapie auch subkutan angewendet werden. Die Darstellung in der Kostenberechnung beschränkt sich auf die festbetragsregelte intravenöse Infusionstherapie.</p> <p>g: Bei Gabe von 90 mg Ustekinumab alle 12 Wochen</p> <p>h: Bei Gabe von 90 mg Ustekinumab alle 8 Wochen</p> <p>i: Es werden lediglich die niedrigsten (108 mg Vedolizumab s.c. alle 2 Wochen) und höchsten (300 mg Vedolizumab i.v. alle 4 Wochen) Kosten dargestellt, um die gesamte Spanne abzubilden. Die Kosten für 300 mg Vedolizumab alle 8 Wochen liegen innerhalb dieser Spanne.</p> <p>j: Bei einer i.v. Darreichungsform</p> <p>k: Bei Gabe von 108 mg Vedolizumab s.c. alle 2 Wochen</p> <p>l: Bei Gabe von 300 mg Vedolizumab i.v. alle 4 Wochen</p> <p>m: Bei Gabe von 5 mg Tofacitinib 2 x täglich</p> <p>n: Bei Gabe von 10 mg Tofacitinib 2 x täglich</p> <p>CU: Colitis ulcerosa; GKV: Gesetzliche Krankenkasse; i.v.: Intravenös; s.c.: Subkutan; TNF: Tumornekrosefaktor</p> <p>Quelle: (1)</p>					

Für alle dargestellten Therapien werden die Jahrestherapiekosten der jeweils laut Fachinformation zugelassenen verschiedenen Dosierungen bzw. Dosisfrequenzen dargestellt. Bei der Wahl der ZVT kommt es ebenfalls darauf an, dass diese in der zweckmäßigen Dosierung gegeben wird. Dies steht im Einklang mit der deutschen Leitlinie für CU. Obwohl die Zahl der verfügbaren medikamentösen Therapien bei CU steigt, ist weiterhin die Zahl der effektiven Therapien limitiert, sodass die verfügbaren remissionserhaltenden Therapien in einer optimalen Dosierung und in optimalen Dosierungsintervallen angewendet werden sollten (2). Im realen Therapiealltag bei den CED generell, speziell auch der CU, werden die Dosierungen der bestehenden Therapien regelhaft optimiert, sodass die Therapie bei mehr als der Hälfte der Patienten angepasst wird (3). Dies zeigt deutlich den Bedarf der Eskalationsmöglichkeit im Therapiealltag, sodass jeweils alle zugelassenen Dosierungen der Wirkstoffe zu berücksichtigen sind.

### 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.*

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

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

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

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Die Informationen zum Behandlungsmodus und Jahresverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels und den ZVT wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen (Abschnitte 3.3.1 und 3.3.2). Die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel beruhen auf dem Herstellerabgabepreis des pharmazeutischen Unternehmens und den Rabatten nach § 130a SGB V. Die Kosten der ZVT basieren auf den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 01. Juni 2024) zu Preisen, Rabatten, verfügbaren Wirkstärken und Packungsgrößen (Abschnitt 3.3.3). Die GOP der nicht medikamentösen Therapieoptionen sowie die Angaben zu zusätzlich anfallenden Kosten für die GKV stammen aus dem EBM der KBV (Fassung vom 08. Mai 2024). Für die Festsetzung der Höhe der Hilfstaxe wird auf die TrG zum Beschluss zu Upadacitinib (neues Anwendungsgebiet: CU) verwiesen (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). Zusätzlich wurden Informationen aus einem früheren Beschluss des G-BA zur frühen Nutzenbewertung in der Indikation CU 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. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Herleitung der Kosten einer Risankizumab-Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Anlage zum Modul 3A. 2024.
2. Kucharzik T, Dignass A, Atreya R, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa (Version 6.2). Januar 2024 – AWMF-Registriernummer: 021-009. Z Gastroenterol 2024;62:769–858.
3. Dignass A, Waller J, Cappelleri JC, Modesto I, Kisser A, Dietz L, et al. Living with ulcerative colitis in Germany: a retrospective analysis of dose escalation, concomitant treatment use and healthcare costs. J Med Econ. 2020;23(4):415-27.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1297 - Filgotinib (Colitis ulcerosa) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5564/2021-12-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Filgotinib\\_D-743.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5564/2021-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Filgotinib_D-743.pdf). [Zugriff am: 03.07.2024]
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1312 - Ozanimod (Colitis ulcerosa) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5352/2021-12-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Ozanimod\\_D-769.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5352/2021-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Ozanimod_D-769.pdf). [Zugriff am: 03.07.2024]

6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1653 - Mirikizumab (Colitis ulcerosa) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6823/2023-07-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Mirikizumab\\_D-950.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6823/2023-07-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Mirikizumab_D-950.pdf). [Zugriff am: 03.07.2024]
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vedolizumab. 2015. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2143/2015-01-08\\_AM-RL-XII\\_Vedolizumab\\_2014-07-15-D-122\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2143/2015-01-08_AM-RL-XII_Vedolizumab_2014-07-15-D-122_BAnz.pdf). [Zugriff am: 03.07.2024]
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Tofacitinib (neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa), Stand: 21. Februar 2019 2019. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5587/2019-02-21\\_AM-RL-XII\\_Tofacitinib\\_D-374\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5587/2019-02-21_AM-RL-XII_Tofacitinib_D-374_TrG.pdf). [Zugriff am: 03.07.2024]
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): Filgotinib (neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa), Stand: 19. Mai 2022 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8514/2022-05-19\\_AM-RL-XII\\_Filgotinib\\_D-743\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8514/2022-05-19_AM-RL-XII_Filgotinib_D-743_TrG.pdf). [Zugriff am: 03.07.2024]
10. 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), Stand: 16. Juni 2022 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8572/2022-06-16\\_AM-RL-XII\\_Ozanimod\\_D-769\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8572/2022-06-16_AM-RL-XII_Ozanimod_D-769_TrG.pdf). [Zugriff am: 03.07.2024]
11. 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) Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa). 2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9270/2023-02-16\\_AM-RL-XII\\_Upadacitinib-Colitis-ulcerosa\\_D-848\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9270/2023-02-16_AM-RL-XII_Upadacitinib-Colitis-ulcerosa_D-848_TrG.pdf). [Zugriff am: 03.07.2024]
12. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Skyrizi® 600 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Skyrizi® 360 mg/Skyrizi® 180 mg Injektionslösung in einer Patrone. Skyrizi® 90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Risankizumab). Stand: Juli 2024.
13. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigen. Stand Juni 2021.
14. Janssen Biologics B. V. Fachinformation Simponi® 50 mg Injektionslösung in vorgefülltem Injektor/Fertigspritze. Stand November 2023.

15. Janssen Biologics B. V. Fachinformation REMICADE® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand Oktober 2023.
16. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Zeposia® Hartkapseln. Stand März 2023.
17. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation STELARA® 45 mg Injektionslösung STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand Mai 2023.
18. Takeda Pharma A/S. Fachinformation ENTYVIO® 108 mg Injektionslösung. Stand März 2024.
19. Takeda Pharma A/S. Fachinformation ENTYVIO® 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand März 2024.
20. Galapagos NV. Fachinformation Jyseleca® Filmtabletten. Stand Januar 2024.
21. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation XELJANZ® 5 mg/10 mg Filmtabletten, Stand Oktober 2023.
22. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten: Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht, Stand: März 2023. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>. [Zugriff am: 03.07.2024]
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 7.0 vom 19. September 2023. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-version-7-0.pdf>. [Zugriff am: 03.07.2024]
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: 20. Februar. 2024. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3375/VerfO\\_2023-10-19\\_iK\\_2024-02-20.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3375/VerfO_2023-10-19_iK_2024-02-20.pdf). [Zugriff am: 28.06.2024]

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

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

#### **Dosierung und Art der Anwendung (Abschnitt 4.2 der Fachinformation)**

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

#### ***Dosierung***

Die empfohlene Induktionsdosis beträgt 1.200 mg als intravenöse Infusion in Woche 0, Woche 4 und Woche 8. Ab Woche 12 und danach alle 8 Wochen basiert die empfohlene Erhaltungsdosis auf dem individuellen Ansprechen der Patienten:

- Eine Dosis von 180 mg als subkutane Injektion wird für Patienten empfohlen, bei denen nach der Induktion eine ausreichende Verbesserung der Krankheitsaktivität festgestellt wurde.
- Eine Dosis von 360 mg als subkutane Injektion wird für Patienten empfohlen, bei denen nach der Induktion keine ausreichende Verbesserung der Krankheitsaktivität festgestellt wurde.

Bei Patienten, die nach 24 Wochen keine Anzeichen eines therapeutischen Nutzens zeigen, ist ein Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen.

#### ***Versäumte Einnahme***

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

#### ***Besondere Patientengruppen***

##### *Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)*

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

### *Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion*

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

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Skyrizi bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 17 Jahren zur Behandlung von Colitis ulcerosa sind bisher noch nicht erwiesen. Die aktuell verfügbaren Daten werden in Abschnitt 5.1 und 5.2 der Fachinformation beschrieben, es kann jedoch keine Dosierungsempfehlung abgegeben werden.

### *Übergewichtige Patienten*

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

### **Art der Anwendung (i.v.)**

Zur intravenösen Infusion.

Das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung von Skyrizi ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt. Die 600 mg Dosis ist über mindestens eine Stunde zu verabreichen und die 1.200 mg Dosis über mindestens zwei Stunden. Abschnitt 6.6 der Fachinformation enthält Anweisungen zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung.

### **Art der Anwendung (s.c.)**

Skyrizi wird als subkutane Injektion verabreicht.

Die Injektion sollte in den Oberschenkel oder Bauch verabreicht werden. Skyrizi sollte nicht in Stellen injiziert werden, an denen die Haut schmerzempfindlich, blutunterlaufen, gerötet, verhärtet oder geschädigt ist.

### *Skyrizi 180 mg und 360 mg Injektionslösung in einer Patrone*

Nach entsprechender Schulung zur subkutanen Injektionstechnik mit dem On-Body-Injektor können Patienten Skyrizi selbst injizieren. Die Patienten sind anzuweisen, vor der Anwendung den Abschnitt „Wie Skyrizi gespritzt wird“ im letzten Teil der Packungsbeilage zu lesen.

### *Skyrizi 90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze*

Dieses Arzneimittel muss von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden.

Um die vollständige 360 mg Dosis zu verabreichen, müssen vier Fertigspritzen injiziert werden. Die vier Injektionen sind an anatomisch unterschiedlichen Stellen zu verabreichen (siehe Hinweise zur Verabreichung in der Packungsbeilage).

**Gegenanzeigen (Abschnitt 4.3 der Fachinformation)**

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

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

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

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

***Infektionen***

Risankizumab kann das Infektionsrisiko erhöhen.

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

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

***Tuberkulose***

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

***Impfungen***

Vor Einleitung der Therapie mit Risankizumab sollte in Übereinstimmung mit den aktuellen Impfempfehlungen die Durchführung aller vorgesehenen Impfungen erwogen werden. Wenn der Patient mit einem viralen oder bakteriellen Lebendimpfstoff geimpft wurde, wird empfohlen, mindestens 4 Wochen mit dem Beginn der Behandlung mit Risankizumab zu warten. Patienten, die mit Risankizumab behandelt werden, sollten während der Behandlung

und für mindestens 21 Wochen nach der Behandlung keine Lebendimpfstoffe erhalten (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

### ***Überempfindlichkeit***

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

### ***Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung (i.v.)***

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

### ***Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung (s.c.)***

#### *Skyrizi 180 mg und 360 mg Injektionslösung in einer Patrone*

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

#### *Skyrizi 90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze*

### Sorbitol

Dieses Arzneimittel enthält 164 mg Sorbitol pro 360 mg Dosis.

Die additive Wirkung gleichzeitig angewendeter Sorbitol (oder Fructose)-haltiger Arzneimittel und die Einnahme von Sorbitol (oder Fructose) über die Nahrung ist zu berücksichtigen.

### Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 360 mg Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

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

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

### ***Begleitende Immunsuppressivatherapie***

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

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

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

***Schwangerschaft***

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

***Stillzeit***

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

***Fertilität***

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

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

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

**Überdosierung (Abschnitt 4.9 der Fachinformation)**

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

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

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

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

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

### Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels

#### ***Risk-Management-Plan (RMP)***

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Identifizierte und potenzielle Risiken bei der Anwendung von Risankizumab und die entsprechenden Maßnahmen zur Risikominimierung wurden dem aktuellen RMP (3) entnommen und sind in Tabelle 3-18 aufgeführt.

Tabelle 3-18: Identifizierte und potenzielle Risiken sowie fehlende Informationen bei der Anwendung von Risankizumab und entsprechende Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken	
Keine	
Wichtige potenzielle Risiken	
MACE	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es sind keine speziellen Maßnahmen bei Patienten, die Risankizumab erhalten, erforderlich; der derzeitige Therapiestandard ist angemessen.</li> </ul> <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul> <u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschreibungspflichtiges Medikament</li> </ul>
Schwerwiegende Infektionen	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.3 der Produktinformation (SmPC) weist auf Kontraindikationen für klinisch relevante aktive Infektionen wie aktive Tuberkulose (TB) hin.</li> </ul>

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

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

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

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Skyrizi® 600 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Skyrizi® 360 mg/Skyrizi® 180 mg Injektionslösung in einer Patrone. Skyrizi® 90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Risankizumab). Stand: Juli 2024.
2. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Produktinformation Skyrizi® (Risankizumab), Stand: Juni 2024.
3. AbbVie Inc. Core Risk Management Plan for Skyrizi® (Risankizumab) - Version 5.3/ Data Lock Point 30 March 2023. 2024.

### 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 3-19 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 3-19 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 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Tuberkulose-Screening: GOP 32670 Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung: GOP 34241 Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane	Vor Beginn der Behandlung mit Risankizumab sind die Patienten auf eine Tuberkulose (TB)-Infektion zu untersuchen. Patienten, die Risankizumab erhalten, müssen auf Anzeichen und Symptome einer aktiven TB überwacht werden. Bei Patienten mit latenter oder aktiver TB in der Anamnese, bei denen nicht bestätigt werden kann, dass sie eine adäquate Behandlung erhalten haben, sollte vor Behandlungsbeginn mit Risankizumab eine Anti-TB-Therapie in Erwägung gezogen werden (S. 1, Abschnitt 4.4 der Fachinformation).	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
2	Infusionstherapie GOP 02101	Das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung von Skyrizi ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt. Die 600 mg Dosis ist über mindestens eine Stunde zu verabreichen und die 1.200 mg Dosis über mindestens zwei Stunden. Abschnitt 6.6 enthält Anweisungen zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung (S. 1, Abschnitt 4.2 der Fachinformation).	ja
GOP: Gebührenordnungsposition; TB: Tuberkulose			

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Juli 2024 (1).

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-19, 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 3-19 bei.*

Nicht zutreffend.

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

2024/Q2

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

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

Nicht zutreffend.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

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

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Skyrizi® 600 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Skyrizi® 360 mg/Skyrizi® 180 mg Injektionslösung in einer Patrone. Skyrizi® 90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Risankizumab). Stand: Juli 2024.