

Dokumentvorlage, Version vom
04.04.2024

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Mirikizumab (Omvo[®])

Lilly Deutschland GmbH

Modul 3 A

Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

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

Stand: 10.03.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	15
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	16
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	18
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	18
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	27
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	32
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	46
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	51
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	52
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	54
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	65
3.3.1 Retrospektive GKV-Routinedatenanalyse zur Therapieintensivierung	67
3.3.2 Angaben zur Behandlungsdauer.....	75
3.3.3 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	80
3.3.4 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	84
3.3.5 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	86
3.3.6 Angaben zu Jahrestherapiekosten	91
3.3.7 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	93
3.3.8 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	94
3.3.9 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	96
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	100
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	100
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	105
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	105
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	106
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	109
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	109
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	110
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	111
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	114

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	115
-----	---	-----

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
Tabelle 3-2: Zusammenfassung der Montreal-Klassifikation für Morbus Crohn.....	24
Tabelle 3-3: Variablen und Definitionen in der retrospektiven GKV-Routinedatenanalyse ...	38
Tabelle 3-4: Morbus Crohn ICD-10-GM-Codes.....	38
Tabelle 3-5: Biologika zur Behandlung von mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn	39
Tabelle 3-6: Prävalenz des Morbus Crohn.....	42
Tabelle 3-7: Inzidenz des Morbus Crohn in der deutschen Gesamtbevölkerung	43
Tabelle 3-8: Anteil an Patienten der Teilpopulation B mit nur einem Indexarzneimittel und Anteil mit einem Therapiewechsel.....	43
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	46
Tabelle 3-10: Ableitung der Anzahl der Patienten bzw. der GKV-Patienten in der Zielpopulation und der Teilpopulation A und B	47
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	51
Tabelle 3-12: Induktionstherapie-Dosierungsschwellenwerte der Indextherapien.....	72
Tabelle 3-13: Erhaltungsschwellenwerte der Indexarzneimittel	73
Tabelle 3-14: Anteil an Patienten, die mehr als die minimale Erhaltungsdosis erhalten haben	75
Tabelle 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	76
Tabelle 3-16: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	81
Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	84
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	86
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	88
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen - Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	89
Tabelle 3-21: Zusatzkosten für sonstige GKV-Leistungen (pro Patient)	91
Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	92
Tabelle 3-23: EU-RMP Mirikizumab: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung.....	106

Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 111

Tabelle 3-25: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet 116

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Lokalisation (L) und Komplikationen (Behaviour, B) des Morbus Crohn anhand der Montreal-Klassifikation.....	25
Abbildung 2: Behandlungsziele für Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen.....	29
Abbildung 3: Studiendesign der retrospektiven GKV-Routinedatenanalyse zur Epidemiologie	36
Abbildung 4: Studiendesign der retrospektiven GKV-Routinedatenanalyse zur Therapieintensivierung zur Abbildung der Häufigkeit von Therapieintensivierungen während der Erhaltungstherapie	68

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-ASA	5-Aminosalicylsäure
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AVP	Apothekenverkaufspreis
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CDAI	Crohn's Disease Activity Index
CDAI-GWB	Crohn's Disease Activity Index-Allgemeinbefinden (CDAI-General Well-Being)
CDEIS	Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity
CED	Chronisch-entzündlicher Darmerkrankung
CFP-10	10 kDa Culture Filtrate Protein
CRP	C-reaktives Protein
CU	Colitis Ulcerosa
DAV	Deutscher Apothekerverband
DDD	Definierte Tagedosis
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DSF	Durchstechflasche
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	Europäische Arzneimittelbehörde
EPAR	European Public Assessment Report
ESAT-6	Early Secreted Antigenic Target 6 kDa
EU	Europäische Union
Gamma-GT	Gamma-Glutamyltransferase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GI-Trakt	Gastrointestinaltrakt
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase

GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HBc	Hepatitis-B-Core
HBs	Hepatitis-B-Surface
HBV	Hepatitis-B-Virus
i.v.	Intravenös (intravenous)
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
IgG	Immunglobulin G
IL-12/23	Interleukin 12/23
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
JAK	Januskinase
KBV	Kassenärztlichen Bundesvereinigung
kg	Kilogramm
M2Q	Mindestens zwei Quartale
MACE	Schwere kardiale Ereignisse
MC	Morbus Crohn
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MUC2	Mucin 2
M-Zellen	Microfold Zellen
NYHA	New York Heart Association
OPS	Operationen- und Prozeduren-Schlüssel
PDD	Verschriebene Tagesdosis
PRO	Patient-reported Outcome
PRO2	Patient-reported Outcome 2 (Abdominal Pain and Stool Frequency)
PRO3	Patient-reported Outcome 3 (Abdominal Pain, Stool Frequency, and General Well-Being)
PZN	Pharmazentralnummer
QoL	Quality of Life
RMP	Risk-Management-Plan
s.c.	subkutan
SES-CD	Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease

SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)
STRIDE	Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease
TBC	Tuberkulose
Th	T-Helfer
TNF	Tumornekrosefaktor
US	Vereinigte Staaten (United States)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- beziehungsweise 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. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

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 Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Mirikizumab ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die entweder auf eine konventionelle oder Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen [1].

Im Rahmen des Beratungsgesprächs vom 15. Juni 2022 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Zielpopulation von Mirikizumab für die frühe Nutzenbewertung in die folgenden zwei Teilpopulationen unterteilt:

- A) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben
- B) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (Tumornekrosefaktor (TNF)- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder dieses nicht vertragen haben

Zudem legte der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für beide Teilpopulationen fest [2]. Die Lilly Deutschland GmbH (im Folgenden „Lilly“ genannt) stimmt der Definition der ZVT durch den G-BA zu. Darüber hinaus zieht Lilly den Interleukin-Inhibitor Risankizumab als zusätzliche ZVT heran (siehe Tabelle 3-1). Entsprechende Erläuterungen finden sich in Abschnitt 3.1.2.

Tabelle 3-1: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Teilpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie
A: Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben	<u>Durch den G-BA festgelegt:</u> Ein TNF- α -Antagonist ^a (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)
	<u>Durch Lilly ergänzt:</u> Risankizumab
B: Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder dieses nicht vertragen haben	<u>Durch den G-BA festgelegt^b:</u> Ein Wechsel der Therapie auf einen TNF- α -Antagonisten ^a (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitoren (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitoren (Ustekinumab)
	<u>Durch Lilly ergänzt:</u> Risankizumab
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; TNF: Tumornekrosefaktor; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie. a: Die Anwendungsgebiete der TNF-α-Antagonisten setzen voraus, dass die Patienten auf eine vollständige und adäquate Therapie mit einem Kortikosteroid und/oder einem Immunsuppressivum (konventionelle Therapie) nicht ausreichend angesprochen oder eine Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation für solche Therapien haben [3] b: In der Niederschrift zum Beratungsgespräch benannte der G-BA die ZVT für Teilpopulation B wie folgt „Ein TNF-α-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)“ [2]. Konsistent mit aktuellen Nutzenbewertungsbeschlüssen geht Lilly davon aus, dass der G-BA die ZVT wie folgt angepasst hat „Ein Wechsel der Therapie auf einen TNF-α-Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitoren (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitoren (Ustekinumab)“.	

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Es fanden zwei Beratungsgespräche mit dem G-BA statt, am 9. Juni 2017 (Vorgangsnummer 2017-B-040 [4]) und am 15. Juni 2022 (Vorgangsnummer 2022-B-070 [2]). Zudem übermittelte der G-BA zwischen den beiden Gesprächen mit Datum vom 15. November 2021 ein Schreiben mit einer Information über die Änderung der ZVT [5].

In der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 15. Juni 2022 bestimmte der G-BA folgende ZVT [2]:

Teilpopulation A)

Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben

ZVT für Mirikizumab:

- Ein TNF- α -Antagonist¹ (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)

Teilpopulation B)

Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder dieses nicht vertragen haben

ZVT für Mirikizumab:

- Ein TNF- α -Antagonist¹ (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)

Die Aussagen des G-BA zur ZVT „basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse“ und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich „eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der ZVT erforderlich macht“. Im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde am 21. November 2022 der Wirkstoff Risankizumab durch die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) zugelassen. Risankizumab erfüllt alle in Kapitel 5 § 6 der Verfahrensordnung des G BA festgelegten Kriterien zur Auswahl der ZVT und sollte daher nach Auffassung von Lilly als ZVT berücksichtigt werden. In den aktuellen Nutzenbewertungsbeschlüssen für das Indikationsgebiet Morbus Crohn, welche nach der letzten G-BA Beratung zu Mirikizumab veröffentlicht wurden, wurde die ZVT für die Teilpopulation B des Weiteren wie folgt angepasst „Ein Wechsel der Therapie auf einen TNF- α -Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitoren (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitoren (Ustekinumab)“. Auf Basis dieses Sachstands geht Lilly davon aus, dass die ZVT für Teilpopulation A um Risankizumab ergänzt wird und die ZVT für Teilpopulation B wie folgt lautet: „Ein Wechsel der Therapie auf einen TNF- α -Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitoren (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitoren (Risankizumab oder Ustekinumab)“. Im Kontext der ZVT verwies der G-BA in den tragenden

¹ Die Anwendungsgebiete der TNF- α -Antagonisten setzen voraus, dass die Patienten auf eine vollständige und adäquate Therapie mit einem Kortikosteroid und/oder einem Immunsuppressivum (konventionelle Therapie) nicht ausreichend angesprochen oder eine Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation für solche Therapien haben [2, 3].

Gründen zu Verfahren bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) zudem auf die Relevanz einer möglichen Therapieintensivierung vor einem Therapiewechsel [6, 7].

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. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Lilly folgt der vom G-BA festgelegten ZVT, zieht jedoch den Wirkstoff Risankizumab als zusätzliche ZVT für beide Teilpopulationen heran. Dies begründet sich wie folgt:

Die Aussagen des G-BA zur ZVT „basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse“ und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich „eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der ZVT erforderlich macht“ [2]. Der Wirkstoff Risankizumab erhielt am 21. November 2022 die Zulassung durch die EMA zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen [8]. Im Anschluss bewertete der G-BA den Nutzen von Risankizumab im neuen Anwendungsgebiet [9]. Der Zusatznutzen von Risankizumab in der neuen Indikation wurde vom G-BA als belegt bewertet. Risankizumab wurde zudem in die Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie zur „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ aufgenommen und erfüllt somit alle in Kapitel 5 § 6 der Verfahrensordnung des G-BA festgelegten Kriterien zur Auswahl der ZVT [10] und sollte daher laut Auffassung von Lilly als ZVT berücksichtigt werden.

Neben Risankizumab wurde am 12. April 2023 der Januskinase (JAK)-Inhibitor Upadacitinib zur Behandlung des mittelschweren bis schweren aktivem Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben, zugelassen [11]. Der Einsatz von JAK-Inhibitoren ist im Vergleich zu den Biologika mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen verbunden, so dass für Upadacitinib von einem eingeschränkten therapeutischen Stellenwert ausgegangen wird [6, 12]. Daher wird Upadacitinib nicht als ZVT im vorliegenden Anwendungsgebiet erachtet.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in Abschnitt 3.1.2 beruhen auf der Fachinformation zu Mirikizumab [1], den finalen Niederschriften zu den Beratungsgesprächen vom 9. Juni 2017 [4] und 15. Juni 2022 [2], der zitierten Literatur sowie der aktuellen S3-Leitlinie [13].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Omvoh® 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Omvoh® 100/200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/in einem Fertigpen: Stand: Februar 2025; 2025.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Am-NutzenV. Beratungsanforderung 2022-B-070.: Mirikizumab zur Behandlung des mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn. Berlin; 6.7.2022.
3. 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: Juli 2024; 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/020795/humira-r-40-mg-0-4-ml-injektionsloesung-in-einer-fertigspritze-humira-r-40-mg-0-4-ml-injektionsloesung-im-fertigpen?query=humira>, aufgerufen am 07.02.2025.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsantrag 2017-B-040. Berlin; 9.6.2017.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Beratungsanforderung 2021-B-368-z (2017-B-040) LY3074828 zur Behandlung des mittelschweren bis schweren Morbus Crohn. Berlin; 15.11.2021.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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); Vom 18. Januar 2024; 2024.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) Etrasimod (Colitis ulcerosa, vorbehandelt, ≥ 16 Jahre); Vom 2. Oktober 2024; 2024.
8. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Skyrizi® 360 mg/Skyrizi® 180 mg Injektionslösung in einer Patrone / Skyrizi® 90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Stand: Juli 2024; 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/023910/skyrizi-r-360-mg-180-mg-injektionsloesung-in-einer-patrone-skyrizi-r-90-mg-injektionsloesung-in-einer-fertigspritze>, aufgerufen am 05.02.2025.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) Risankizumab (Neues Anwendungsgebiet: Morbus Crohn, vorbehandelt): Vom 15. Juni 2023; 2023.

10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; 3.1.2025.
11. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation RINVOQ® 15 mg/30 mg/45 mg Retardtabletten: Stand: Dezember 2024; 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/022727/rinvoq-r-15-mg-retardtabletten-rinvoq-r-30-mg-retardtabletten-rinvoq-r-45-mg-retardtabletten?query=Rinvoq>, aufgerufen am 20.12.2024.
12. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, European Medicines Agency. Rote Hand Brief über Cibinqo (Abrocitinib), Jyseleca (Filgotinib), Olumiant (Baricitinib), Rinvoq (Upadacitinib) und Xeljanz (Tofacitinib): Aktualisierte Empfehlungen zur Minimierung der Risiken für maligne Erkrankungen, schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse, schwerwiegende Infektionen, venöse Thromboembolie und Mortalität in Zusammenhang mit der Anwendung von Janus-Kinase-Inhibitoren (JAKi).; 2023.
13. Sturm A, Atreya R, Bettenworth D, Bokemeyer B, Dignass A, Eehalt R et al. Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) (Version 4.1) – living guideline; 2024. Verfügbar unter: https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2024/03/Leitlinien_LL-MC_final_18.03.24.pdf, aufgerufen am 30.01.2025.

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.

Zielpopulation

Die Zielpopulation für die Behandlung mit Mirikizumab sind erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die entweder auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen [1]. Im Folgenden wird ein Überblick über die Erkrankung unter Berücksichtigung der Zielpopulation gegeben.

Ursachen und typische Charakteristika der Erkrankung

Bei Morbus Crohn handelt es sich um eine chronische Erkrankung des Gastrointestinaltrakts, welche zu den CED zählt. Die Pathogenese ist bislang noch nicht vollständig geklärt. Es wird davon ausgegangen, dass ein komplexes Zusammenspiel zwischen genetischer Suszeptibilität, Umweltfaktoren und einem veränderten Mikrobiom ursächlich für die Erkrankung ist. Diese Faktoren führen zu Barrierestörungen an gastrointestinalen Grenzflächen und einer dadurch bedingten exzessiven Aktivierung des mukosalen Immunsystems, wobei dysregulierte Antworten der angeborenen und erworbenen Immunabwehr auftreten [2–5].

Bei der Diagnosestellung sind die Patienten häufig noch jung. In der Altersgruppe von 15 bis 35 Jahren zeigt sich ein erster Erkrankungsgipfel, zudem gibt es einen zweiten Erkrankungsgipfel im Alter zwischen 55 und 80 Jahren. Die Patienten weisen Symptome wie abdominelle Schmerzen im rechten unteren Quadranten, chronische Diarrhoe, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust und Fatigue auf [5]. Abdominelle Schmerzen und Diarrhoe gelten dabei als Kardinalsymptome der Erkrankung [6], wobei abdominelle Schmerzen als häufigstes Symptom bei ~77% der Patienten auftreten [4]. Bei Patienten, deren Kolon betroffen ist, können rektale Blutungen sowie blutige Diarrhoe die Hauptsymptome darstellen [5]. Eine internationale Patientenbefragung zeigte, dass abdominelle Schmerzen bzw. schmerzhafte Bauchkrämpfe sowie der imperative Stuhl drang diejenigen Symptome sind, die die Lebensqualität von Morbus Crohn-Patienten am stärksten beeinträchtigen [7]. Dies wird auch dadurch deutlich, dass abdominelle Schmerzen bei Morbus Crohn-Patienten mit einem erhöhten Risiko für Angstzustände und Depressionen verbunden sind [8]. Im Hinblick auf den imperativen

Stuhldrang und die damit unter Umständen einhergehende Stuhlinkontinenz geben Patienten an, dass sie diese Symptome in ihrem Alltag erheblich einschränken [9].

Die Symptome der Erkrankung treten im Allgemeinen schubförmig remittierend auf. Nur ein kleiner Teil der Patienten zeigt eine chronische Krankheitsaktivität. Die Manifestation eines akuten Schubs kann plötzlich erfolgen, bei manchen Patienten zeigt sich aber auch eine langsame, kontinuierliche Verschlechterung des Gesundheitszustands. Unbehandelt zeigt die Erkrankung einen progressiven Charakter, wodurch es zu strukturellen Schädigungen des Darms mit fortschreitendem Verlust intestinaler Funktionen und Beeinträchtigungen der Patienten kommt. Typisch für Morbus Crohn ist ein heterogenes Bild unterschiedlicher Phänotypen, sowohl das Befallsmuster als auch das Ausmaß des Befalls variieren dabei stark. Prinzipiell können alle Abschnitte des Magen-Darm-Trakts vom Mund bis zum Anus in unterschiedlicher Kombination betroffen sein, die Entzündungen treten jedoch am häufigsten im Bereich des terminalen Ileums und Kolons auf. Die Erkrankung manifestiert sich typischerweise als transmurale Inflammation mit einem diskontinuierlichen Befallsmuster, d.h. es wechseln sich entzündlich veränderte und normale Abschnitte ab [4, 5, 10]. Darmwand-überschreitende Entzündungen können Adhäsionen von Darmschlingen (Konglomerattumorbildung) sowie Fisteln und Abszesse zur Folge haben. Insbesondere die Bildung anorektaler Fisteln ist charakteristisch für Morbus Crohn [4]. Die meisten Patienten weisen bei der Diagnose einen inflammatorischen Phänotyp der Erkrankung auf und nur etwa 20% der Patienten zeigen bereits initial Darmschädigungen wie Strikturen, Fisteln oder Abszesse. Im Lauf der Zeit sind jedoch etwa die Hälfte der Patienten von solchen Darmschädigungen betroffen und diese führen nicht selten zu chirurgischen Eingriffen [11, 12]. Subklinische Entzündungen, die oftmals auch während Phasen einer klinischen Remission persistieren, sind ursächlich für die Entwicklung dieser Komplikationen [5].

Diagnose

Es liegen keine Goldstandards für die Diagnostik CED vor. Die Diagnose eines Morbus Crohn erfolgt anhand des klinischen Erscheinungsbildes, des Verlaufs der Erkrankung sowie einer Kombination aus endoskopischen, histologischen, bildgebenden und laborchemischen Betrachtungen. Die Bewertung umfasst dabei sowohl klinische Parameter anhand einer körperlichen Untersuchung, Ergebnisse der bildgebenden Diagnostik mittels Endoskopie und sonographischer/radiologischer Techniken sowie pathomorphologische Befunde nach Biopsie bzw. Aufarbeitung von Operationspräparaten [10]. Mittels endoskopischer Untersuchungen kann das Darmlumen direkt visualisiert werden, wodurch charakteristische Läsionen identifiziert werden können [13]. Folgende endoskopische Befunde werden typischerweise beobachtet: aphthöse Läsionen, längliche fissurale, zum Teil schneckenspurartig konfluierende Ulzera und entzündliche Stenosen. Seltener tritt ein sogenanntes Pflastersteinrelief auf, das durch abwechselnde Anordnung von reaktiv angeschwollener und ulzerierter Mukosa entsteht. Charakteristisch ist auch die diskontinuierliche Verteilung der Befunde. Im Rahmen der Endoskopie durchgeführte Stufenbiopsien zeigen für Morbus Crohn typische, jedoch bei weniger als der Hälfte der Patienten auftretende, epitheloidzellige Granulome und ein Nebeneinander von unauffälligen und entzündeten Mukosaarealen. Zudem zeigt sich eine

diskontinuierliche Störung der Kryptenarchitektur kombiniert mit einer diskontinuierlichen Infiltration der Schleimhaut mit Entzündungszellen [4]. Die Endoskopie erlaubt neben der Entnahme von Biopsien auch therapeutische Interventionen sowie das Monitorieren des Therapieansprechens und dient dem Screening von Darmkrebs. Da der transmurale Charakter des Morbus Crohn dessen Krankheitslast begründet, haben Techniken der Querschnittsbildgebung wie die Computertomographie, Magnetresonanztomographie und Ultraschographie ebenfalls einen hohen Stellenwert in der Diagnostik. Mit diesen Methoden können auch extraluminale Veränderungen wie z.B. Konglomerattumoren und Fisteln detektiert und Bereiche abgebildet werden, die für die Endoskopie nicht zugänglich sind [4, 5, 10, 13]. Die sorgfältige und komplette Diagnostik ist essenziell, da klinische Entscheidungen das komplette Befallsmuster der Erkrankung berücksichtigen sollten [10].

Extraintestinale Manifestationen

Die inflammatorischen Prozesse des Morbus Crohn können sich auf Bereiche außerhalb des intestinalen Lumens ausdehnen. Dies führt zum einen zu Abszessen, Fissuren und/oder Fisteln und zum anderen können auch Organe außerhalb des Gastrointestinaltrakts betroffen sein. Bis zu 50% der Patienten weisen solche extraintestinalen Manifestationen auf [5]. Diese können multiple Körperregionen betreffen, unter anderem das muskuloskelettale System (axiale und periphere Spondyloarthritis sowie ankylosierende Spondylitis), den Mund (aphthöse Stomatitis), die Augen (Uveitis, Skleritis und Episkleritis), die Haut (Pyoderma gangraenosum, Psoriasis und Erythema nodosum), oder das hepatobiliäre System (primär sklerosierende Cholangitis) [14] und sich bereits vor dem Auftreten von gastrointestinalen Symptomen manifestieren [5]. Einige dieser Manifestationen, wie beispielsweise Erythema nodosum und axiale Spondyloarthritis, sind an die aktive intestinale Erkrankung gekoppelt [15]. Nach erfolgreicher Behandlung der luminalen Entzündung legen sich im Allgemeinen auch die extraintestinalen Entzündungen wieder [16]. Andere Manifestationen, wie periphere Spondyloarthritis, Pyoderma gangraenosum und primär sklerosierende Cholangitis, verlaufen meist unabhängig von der intestinalen Krankheitsaktivität. Auch nach Abheilen der luminalen Inflammation können diese Manifestationen weiterhin bestehen [5, 17]. Die primär sklerosierende Cholangitis verläuft progressiv, wodurch weitere extraintestinale Komplikationen wie Leberzirrhose, portale Hypertonie, Cholangiokarzinom und Kolonkarzinom entstehen können [15]. Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung haben Morbus Crohn-Patienten ein höheres Risiko, ein Kolorektal- oder Dünndarmkarzinom zu entwickeln [17]. Darüber hinaus wurden weitere extraintestinale Manifestationen wie Störungen des Mineral- und Knochenhaushalts sowie thromboembolische Erkrankungen beschrieben [15, 18].

Pathophysiologie und Verlauf der Erkrankung

Als ursächlich für die Erkrankung vermutet man ein Zusammenspiel aus genetischer Veranlagung, Umweltfaktoren und dem Mikrobiom, das zu einer Störung der epithelialen Barrierefunktion und einer Fehlregulation des intestinalen Immunsystems führt. [5].

Genetische Veranlagung

Bei etwa 12% der Morbus Crohn-Patienten liegt eine familiäre Häufung der Erkrankung vor [19]. Dabei ist das Krankheitsbild (d.h. Befallsmuster, Komplikationen und Alter bei Erstmanifestation) in vielen Familien mit mehreren Erkrankten ähnlich. Der Erbgang zeigt dabei kein klassisch formales Bild. Vielmehr scheint es sich bei Morbus Crohn um eine polygene oder komplexe genetische Erkrankung zu handeln. Die betroffenen Patienten besitzen demnach verschiedene Risikogene in unterschiedlichen Kombinationen, wobei die jeweilige Kombination mutmaßlich für das Krankheitsbild relevant ist [4]. Genomweite Assoziationsstudien konnten bislang mehr als 200 Gene identifizieren, die in Verbindung mit der Entwicklung CED stehen, darunter 37 Gene spezifisch für die Entwicklung von Morbus Crohn [20, 21]. Darunter befinden sich zum einen Gene, die eine Relevanz für das angeborene Immunsystem, für Interaktionen zwischen körpereigenem Immunsystem und Darmbakterien, sowie für Funktionen von T-Helfer (Th)17-Zellen aufweisen und zum anderen solche, die mit einer veränderten Darmmukosa in Verbindung gebracht werden [20, 22]. Die genetisch bedingten Funktionsstörungen deuten auf eine veränderte Immunantwort auf Darmbakterien hin und lassen sich in folgende Kategorien einteilen: Defekte der gastrointestinalen Barriere und der Autophagozytose, Defekte im angeborenen Immunsystem, die mit Störungen der granulozytären und phagozytären Funktionen einhergehen, hyper- sowie autoinflammatorische Reaktionen und beeinträchtigte T- und B-Zellreifung bzw. -aktivierung [4, 5].

Umweltfaktoren

Neben genetischen Faktoren spielen Umweltfaktoren zum einen bei der Manifestierung eines Morbus Crohn und zum anderen als Auslöser akuter Schübe eine relevante Rolle [4]. Folgende Umweltfaktoren wurden in Verbindung mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko beschrieben: Rauchen, Einnahme von oralen Kontrazeptiva, reguläre Einnahme von nichtsteroidalen anti-inflammatorischen Medikamenten, Einnahme von Antibiotika in der Kindheit, eine Ernährung reich an Fett im Allgemeinen, Omega-6 Fettsäuren und Fleisch sowie eine urbane Umgebung [23–25]. Im Gegensatz dazu führen die Exposition gegenüber Haus- und Farmtieren sowie das Teilen eines Zimmers in der Kindheit, das Vorhandensein von mehr als zwei Geschwistern, ballaststoffreiche Ernährung, die Einnahme von Statinen, vermehrter Konsum von Gemüse und Früchten sowie körperliche Aktivität zu einem reduzierten Risiko [23, 24, 26, 27]. Wenn Menschen aus Ländern mit niedriger Inzidenz für die Erkrankung in Länder mit hoher Inzidenz emigrieren, weisen sie selbst nur dann ein höheres Erkrankungsrisiko auf, wenn sie in sehr jungem Alter emigriert sind. Die Inzidenz unter ihren Kindern ist jedoch gegenüber der Inzidenz im Herkunftsland der Eltern erhöht. Diese Daten unterstreichen die Rolle von Umweltfaktoren insbesondere in der Kindheit [28]. Zudem ist auffällig, dass die Adaption des westlichen Lebensstils in Ländern mit niedrigem Erkrankungsrisiko (wie beispielsweise Japan, China oder Indien) zu einem starken Anstieg der Inzidenz von Morbus Crohn geführt hat [24].

Mikrobiom

Die Pathogenese CED wird mit charakteristischen Verschiebungen in der Zusammensetzung des intestinalen Mikrobioms in Verbindung gebracht. Die Dysbiose bei Morbus Crohn-

Patienten beinhaltet eine Abnahme der Bakteriengattungen Bacteroides und Firmicutes und eine Zunahme der Gammaproteobacteria und Actinobacteria. Für Spezies der Gattung Bacteroides konnte gezeigt werden, dass sie die Expansion regulatorischer T-Zellen induzieren und dadurch intestinale Entzündungen reduzieren können [29]. Etwa ein Drittel der Morbus Crohn-Patienten weisen im Ileum eine erhöhte Menge an mukosa-assoziierten adhären-invasiven Escherichia coli Stämmen auf. Diese Stämme sind in der Lage, die mukosale Barriere zu überwinden, an intestinale Epithelzellen zu adhären und in diese einzudringen, und durch Replikation in Makrophagen zu überleben, wodurch es zur Sekretion großer Mengen an TNF- α kommt [30]. Im Gegensatz dazu besitzen Morbus Crohn-Patienten reduzierte Anteile des kommensalen Bakterienstamms Faecalibacterium prausnitzii, welcher mit anti-inflammatorischen Eigenschaften assoziiert ist [31].

Störungen der epithelialen Barriere

Die intestinale Homöostase wird normalerweise durch ein Gleichgewicht zwischen dem luminalen Inhalt und dem mukosalen Immunsystem in der Lamina Propria reguliert [16]. Der einschichtigen Epithelschicht des Darms, die aus gleichförmig ausgerichteten Epithelzellen besteht, kommt dabei eine wichtige Rolle zu, da sie die erste Verteidigungslinie des mukosalen Immunsystems darstellt. Sie ist mit einer schleimhautschützenden Muzinschicht bedeckt, welche von Becherzellen produziert wird [32]. Untersuchungen an entzündetem Darmgewebe von Morbus Crohn-Patienten deuten darauf hin, dass die Muzinschicht im Rahmen der Erkrankung nicht mehr ausreichend Schutz bietet [33]. Als ursächliche Faktoren für die Beeinträchtigung der Muzinschicht vermutet man Emulgatoren, die häufig in der westlichen Diät enthalten sind und Mutationen im Mucin 2 (MUC2) Gen [34, 35]. Neben ihrer Funktion als Schutzschicht können Epithelzellen zudem die Ausbreitung invasiver bakterieller Spezies mittels Autophagie verhindern. Hierbei werden pathogene sowie nicht benötigte zytoplasmatische Inhalte zu den Lysosomen dirigiert, um dort abgebaut zu werden [36, 37]. Mutationen in Genen, die mit der Autophagie assoziiert sind, wurden als wichtige Risikofaktoren für die Entwicklung von Morbus Crohn identifiziert [20]. Die Zwischenräume zwischen benachbarten Epithelzellen werden normalerweise durch Zellkontakte – sogenannte tight junctions – verschlossen, wodurch die intestinale Barriere aufrechterhalten wird. Beim Morbus Crohn kommt es jedoch zu undichten Stellen, vermutlich aufgrund einer veränderten Expression von Proteinen, die die tight junctions bilden [38, 39]. Hierdurch kommt es zu einer erhöhten Permeabilität und dem Einstromen von luminalen Antigenen in die Lamina Propria, die dicht mit Immunzellen besiedelt ist [40].

Intestinales Immunsystem

Neben ihrer Barrierefunktion spielt die intestinale Epithelschicht in gesundem Gewebe auch eine bedeutende Rolle bei der intestinalen Immunantwort. Dabei haben spezialisierte intestinale Epithelzellen wie beispielsweise Panethzellen und sogenannte M-Zellen (microfold Zellen) eine wichtige Funktion [16]. Panethzellen produzieren und sekretieren antimikrobielle Peptidgranula, wie z.B. α -Defensine, und regulieren dadurch die Zusammensetzung des kommensalen Mikrobioms [41]. M-Zellen nehmen im Darmlumen Antigene (z.B. bakterielle oder virale Partikel) auf und präsentieren sie in der Lamina Propria den Zellen des adaptiven

Immunsystems [42]. Nach dem Antigenkontakt stimulieren antigenpräsentierende Zellen, wie beispielsweise Dendritische Zellen, dann T- und B-Zellen, um eine kontrollierte Immunantwort auszulösen. Bei entzündlichen Erkrankungen wie Morbus Crohn kommt es aufgrund der Dysfunktion der epithelialen Barriere und dem verstärkten Eindringen luminaler Antigene zur Aktivierung verschiedener inflammatorischer T-Zell-Typen wie Th-Zellen vom Th1, Th17 und Th2-Typ. Diese produzieren inflammatorische Zytokine wie Interferon- γ oder TNF. Zudem produzieren Makrophagen als Antwort auf den Einstrom von lumenalem Inhalt die proinflammatorischen Zytokine Interleukin (IL)-12 und IL-23, welche u.A. natürliche Killerzellen aktivieren und die Entwicklung pathogener Th17-Zellen fördern [16, 43]. Dies führt zu einer fortschreitend verstärkten Produktion inflammatorischer Zytokine, was die Aufrechterhaltung und Potenzierung der intestinalen Entzündung begünstigt [16]. Die der Erkrankung zugrunde liegenden Entzündungsprozesse werden ausführlich in Modul 2 beschrieben.

Krankheitsschwere

Klassifikation des Phänotyps

Nach der Diagnose eines Morbus Crohn sollte der Phänotyp anhand der sogenannten Montreal-Klassifikation bewertet werden, die das Alter bei Diagnose, die Lokalisation der Erkrankung sowie das Krankheitsverhalten berücksichtigt (siehe Tabelle 3-2 und Abbildung 1; [40, 44]). Die anatomische Lokalisation der Erkrankung ist im Allgemeinen stabil, das Krankheitsverhalten variiert jedoch erheblich im Krankheitsverlauf [12, 40].

Ein Befall des terminalen Ileums (L1) tritt bei ~45% der Patienten auf, ein Dickdarmbefall (L2) bei ~30% der Patienten, ein kombinierter Dünn- und Dickdarmbefall (L3) bei ~20% der Patienten und ein Befall des oberen Gastrointestinaltrakts (L4) bei ~5% der Patienten [45]. Komplikationen zeigen sich in Form eines penetrierenden Verlaufstyps (Vorliegen von Fisteln und Abszessen) oder eines strikturierenden Verlaufstyps (Vorliegen von Stenosen) [4]. Die meisten Patienten (~80%) zeigen zunächst einen nicht-strikturierenden, nicht penetrierenden Phänotyp (B1), ~5% der Patienten einen strikturierenden Phänotyp (B2) und ~15% der Patienten einen penetrierenden Phänotyp (B3 oder B3p) [40]. Etwa ein Drittel der Patienten weist einen perianalen Befall auf [45]. 20 Jahre nach der initialen Diagnose verschlechtert sich bei mehr als der Hälfte der Patienten der Krankheitsverlauf zu einem aggressiveren Phänotyp, insbesondere wenn bei der Erstdiagnose ein Befall des Ileums sowie ein perianaler Befall vorlag [40].

Tabelle 3-2: Zusammenfassung der Montreal-Klassifikation für Morbus Crohn

Alter bei Diagnosestellung (A)			
A1	16 Jahre oder jünger		
A2	17 – 40 Jahre		
A3	> 40 Jahre		
Lokalisation (L)		Oberer Gastrointestinaltrakt Modifikator (L4)	
L1	Terminales Ileum	L1 + L4	Terminales Ileum + Oberer Gastrointestinaltrakt
L2	Kolon	L2 + L4	Kolon + Oberer Gastrointestinaltrakt
L3	Ileokolon	L3 + L4	Ileokolon + Oberer Gastrointestinaltrakt
L4	Oberer Gastrointestinaltrakt	-	-
Krankheitsverhalten (Behaviour, B)		Perianaler Modifikator (p)	
B1	Nicht strikturierend, nicht penetrierend	B1p	Nicht strikturierend, nicht penetrierend + perianal
B2	Strikturierend	B2p	Strikturierend + perianal
B3	Intern penetrierend	B3p	Penetrierend + perianal
Quelle: [44]			

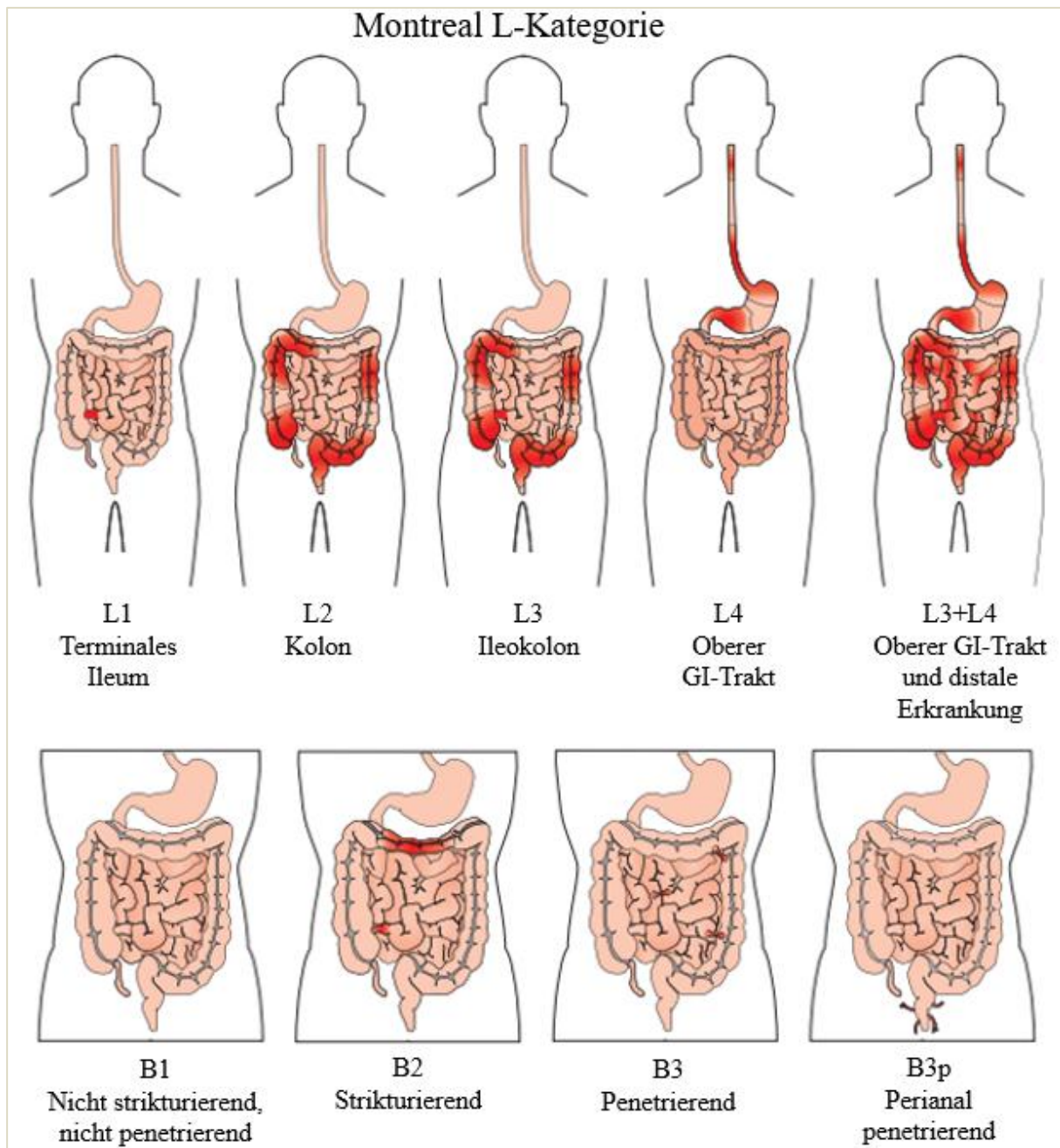


Abbildung 1: Lokalisation (L) und Komplikationen (Behaviour, B) des Morbus Crohn anhand der Montreal-Klassifikation

GI-Trakt: Gastrointestinaltrakt

Quelle: [40]

Bewertung der Krankheitsschwere

Die Schwere des Morbus Crohn wird allgemein durch das Zusammenspiel mehrerer Faktoren bestimmt, welche umfassend bewertet werden müssen, um therapeutische Entscheidungen treffen zu können. Zu diesen Faktoren zählen das Ausmaß der Beeinträchtigung des Patienten

durch die Erkrankung (klinische Symptome, Lebensqualität und Behinderungen), die messbare Entzündungslast (C-reaktives Protein (CRP), mukosale Läsionen, Beteiligung des oberen Gastrointestinaltrakts und Ausdehnung der Erkrankung) sowie der Verlauf der Erkrankung (einschließlich struktureller Schäden, Vorliegen/Umfang intestinaler Resektionen, perianale Erkrankung, Anzahl der Schübe und extraintestinale Manifestationen) [46].

Zur Bewertung der Krankheitsaktivität und des Schweregrads eines Morbus Crohn wird häufig der Crohn's Disease Activity Index (CDAI) eingesetzt [46]. Der CDAI umfasst acht Variablen, die aus patientenberichteten Symptomen (Stuhlfrequenz (Anzahl flüssiger oder sehr weicher Stühle), abdominaler Schmerz und Allgemeinbefinden), ärztlichen Befunden (Komplikationen, abdominale Raumforderungen), Untersuchungen (Hämatokrit, Körpergewicht) sowie Medikamentennutzung (Antidiarrhoika) bestehen. Die patientenberichteten Symptome werden hierbei mit Hilfe eines Patiententagebuchs erfasst. Zur Berechnung des Gesamtwerts werden die Einzelwerte mit Hilfe von individuellen Faktoren gewichtet und anschließend aufaddiert. Ein höherer Gesamtwert impliziert eine größere Krankheitsschwere [47, 48].

Der CDAI galt lange Zeit als der Goldstandard zur Messung der Krankheitsaktivität bei Morbus Crohn. Heute wird jedoch eine getrennte Betrachtung der patientenberichteten und objektiven Variablen des CDAI empfohlen [49, 50]. Diese separate Darstellung der patientenberichteten Symptome in Form der Endpunkte „Patient-Reported Outcome-2“ ((PRO2) aus den beiden Symptomen Stuhlfrequenz und abdominelle Schmerzen) sowie PRO3 (PRO2 plus Allgemeinbefinden) ermöglicht es, die vom Patienten empfundene und selbst berichtete Belastung durch die Erkrankung zu veranschaulichen [51]. Dies ist vor dem Hintergrund, dass klinische Symptome bei Morbus Crohn nur schwach mit dem Grad der mukosalen Entzündung korrelieren, von großer Relevanz [52]. Darüber hinaus ist die chronische Erkrankung Morbus Crohn mit einer hohen Symptomlast verbunden [7, 53], und Symptome, wie beispielsweise abdominelle Schmerzen und Diarrhoe, haben einen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten [2].

Geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten

Hinsichtlich geschlechtsspezifischer Besonderheiten weist die Literatur unterschiedliche Angaben auf. Einige Publikationen berichten, dass Morbus Crohn etwa gleich häufig bei Frauen und Männern auftritt. Andere Quellen zeigen eine etwas höhere Prävalenz für Frauen [4, 54, 55].

Die Erkrankung kann sich in jedem Lebensalter entwickeln. Ein erster Erkrankungsgipfel wurde jedoch für die Altersspanne zwischen 15 und 35 Jahren berichtet. Zudem wurde in Studien ein zweiter Erkrankungsgipfel in späteren Lebensdekaden beobachtet (zwischen einem Alter von 55 und 80 Jahren) [4, 54, 55].

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.

Therapieziele

Gemäß der deutschen S3-Leitlinie zur „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ ist bislang kein allgemeingültiges und einheitliches Therapieziel für die Behandlung des Morbus Crohn definiert. Es wird jedoch darauf hingewiesen, dass es nicht ausreicht, die Therapie allein anhand der klinischen Symptomatik zu kontrollieren, sondern dass das Ansprechen auf eine neu initiierte Therapie oder nach einem Medikamentenwechsel auch anhand objektiver Parameter sichtbar gemacht werden sollte. Im Hinblick auf die Langzeittherapie legt die Leitlinie jedoch dar, dass die Erhaltung der steroidfreien klinischen Remission mit einer Normalisierung der Lebensqualität das Ziel sein sollte. Darunter ist die Freiheit von klinischen Anzeichen oder Symptomen der aktiven Erkrankung zu verstehen, die ohne systemische Steroide oder Budesonid aufrechterhalten wird und mit einer verbesserten Lebensqualität verbunden ist [10]. Morbus Crohn hat durch inhärente Symptome wie abdominellen Schmerz, Diarrhoe, rektale Blutungen und Fatigue einen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten [2]. So kam eine Umfrage unter knapp 5.000 europäischen Patienten mit CED in 27 Ländern zu dem Ergebnis, dass Patienten eine deutliche Beeinträchtigung durch die Erkrankung erfahren, welche teilweise auch in Phasen der klinischen Remissionen anhält [56]. Zudem konnten weitere Studien zeigen, dass Patienten mit aktiven CED häufiger von Depressionen und Ängsten betroffen sind und eine geringere soziale Zufriedenheit zeigen [57, 58].

Klinische Symptome weisen bei Morbus Crohn nur eine schwache Korrelation mit dem Grad der mukosalen Entzündung auf. Nicht selten liegt auch bei klinischer Remission eine signifikante Entzündung vor [52]. Da aber die Behandlung der klinischen Symptome für die Patienten im Vordergrund steht, ist die Verbesserung der Symptomatik im Sinne eines klinischen Ansprechens gefolgt von einer klinischen Remission das essenzielle intermediäre Behandlungsziel. Die Bewertung der Symptome erfolgt üblicherweise anhand des PRO2 [59]. Der PRO2 entspricht der Summe der gewichteten CDAI Variablen Stuhlfrequenz und abdomineller Schmerz [51]. Die Erhebung der Symptomatik sollte im Rahmen der Erstdiagnose und regelmäßig im Verlauf der Erkrankung erfolgen, um das Wohlbefinden der Patienten zu monitorieren. Der PRO2 ist dabei einfach genug, um im klinischen Alltag eingesetzt zu werden [59]. Aufgrund der geringen Korrelation zwischen klinischen Symptomen und mukosaler Entzündung gilt als Konsens, dass eine alleinige Bewertung der Symptomatik nicht ausreichend ist, um Entscheidungen hinsichtlich der Behandlung zu treffen und das Therapieansprechen zu messen. Hierfür sollten auch objektive Parameter herangezogen werden [60, 61].

Das CRP ist ein in der Diagnostik und Therapiesteuerung des Morbus Crohn häufig verwendeter Biomarker. Eine Normalisierung des CRP ist mit einem klinischen Ansprechen assoziiert und es besteht eine Korrelation zwischen CRP-Werten und der endoskopischen Aktivität. Der individuelle Verlauf der CRP-Werte korreliert dabei mit dem klinischen Verlauf der Erkrankung. Dies ermöglicht eine Therapiesteuerung bei Patienten mit einem initial erhöhten CRP-Wert [10, 60]. Neben CRP wird der fäkale Biomarker Calprotectin als Surrogatmarker in der Verlaufsdiagnostik bei Morbus Crohn eingesetzt, da er mit der endoskopischen Aktivität korreliert. Messungen des Calprotectins können insbesondere bei Patienten mit Befall des Kolons und Ileokolons für die Früherkennung von Rezidiven herangezogen werden [62]. Fäkales Calprotectin kann im Gegensatz zu CRP verlässlich eingesetzt werden, um eine inaktive Erkrankung von einer leichten, moderaten und hohen endoskopischen Aktivität (erhoben anhand des Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD)) zu unterscheiden und hat dadurch einen negativ prädiktiven Wert [63].

Die Erfassung der endoskopischen Aktivität mit Hilfe des SES-CD oder des Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS) ist sinnvoll für die Einschätzung der Erkrankungsaktivität. Beide Scores korrelieren in der Erhebung der endoskopischen Aktivität [5, 10, 64].

Die Initiative „Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease“ (STRIDE) der International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Diseases hatte erstmals 2015 Behandlungsziele für die Therapie erwachsener Patienten mit CED im Sinne einer „treat-to-target“ Strategie zusammengefasst [60]. Im Jahr 2021 wurden die Vorschläge überarbeitet und als STRIDE-II Empfehlungen veröffentlicht. Diese definieren zunächst die kurzfristigen Therapieziele symptomatisches Ansprechen, gefolgt von symptomatischer Remission und Normalisierung des CRP-Wertes. Im weiteren Verlauf sollte ein Abfall des fäkalen Calprotectins erreicht werden und als langfristige Therapieziele zusätzlich eine endoskopische Heilung mit Normalisierung der Lebensqualität und Freiheit von Beeinträchtigungen. Die Mukosaheilung (auch transmurale Heilung) wurde beim Morbus Crohn nicht als formales Therapieziel definiert [59]. Da jedoch gezeigt werden konnte, dass fehlende Ulzerationen in der endoskopischen Beurteilung in Kombination mit klinischer Remission (d.h. eine tiefe Remission) mit weniger Anpassungen der Behandlung, Hospitalisierungen, Operationen und besserer Lebensqualität assoziiert sind [65], sollte die Mukosaheilung als Indikator für die Tiefe der Remission evaluiert werden. Die STRIDE-II Empfehlungen sind in Abbildung 2 zusammengefasst [59].

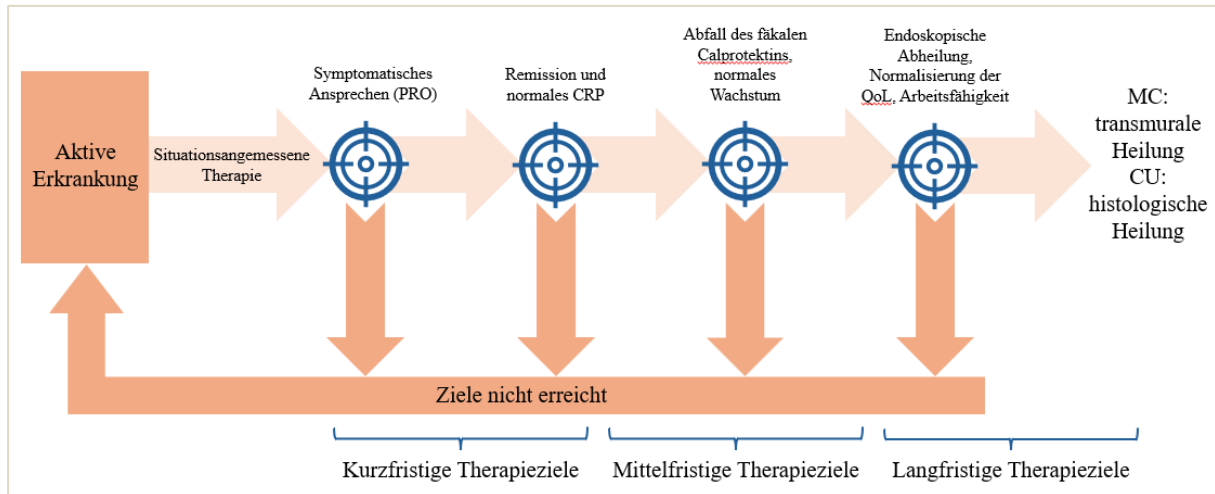


Abbildung 2: Behandlungsziele für Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen

CRP: C-reaktives Protein, CU: Colitis Ulcerosa, MC: Morbus Crohn, PRO: Patient-Reported Outcome, QoL: Quality of Life
 Quelle: Übersetzung anhand [59]

Behandlungsempfehlungen für Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn

Bei knapp der Hälfte der Patienten erfordert der Erkrankungsverlauf eine immunsuppressive Therapie mit konventionellen Therapien wie Steroiden und Thiopurinen oder mit fortschrittlichen Therapien². Die Wahl der Therapie ist abhängig vom individuellen Erkrankungsverlauf, dem spezifischen Risikoprofil, den Vortherapien und der Patientenpräferenz [10].

Schubtherapie

Für Patienten mit akutem Schub und hoher Krankheitsaktivität empfiehlt die deutsche S3-Leitlinie zur „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ eine initiale Therapie mit systemisch wirkenden Steroiden, mit dem Ziel eines schnellen Ansprechens. Im Falle eines ausgedehnten Dünndarmbefalls und/oder Befalls des oberen Gastrointestinaltrakts sollte gemäß Leitlinie über eine frühzeitige Therapie mit Immunsuppressiva (wie Methotrexat oder Azathioprin) oder fortschrittlichen Therapien nachgedacht werden. Beide Befallsmuster gelten als Prädiktoren für einen ungünstigen Krankheitsverlauf. Bei einem akuten Schub mit distalem Kolon-Befall empfiehlt die Leitlinie zudem den Einsatz von Suppositorien, Klysmen oder Schäumen (Mesalazin, Budesonid, Steroide) [10].

² Unter dem Begriff fortschrittliche Therapien werden Biologika bzw. Small Molecules (TNF- α -Antagonisten (bei Infliximab ggf. in Kombination mit Thiopurinen), Risankizumab, Upadacitinib, Ustekinumab oder Vedolizumab) verstanden.

Remissionserhaltung

Grundsätzlich besteht nach dem Erreichen einer Remission das Risiko eines weiteren Schubs, wobei dieses für den jeweiligen Patienten schwer einzuschätzen ist. Klinische Studien zeigten im ersten Jahr eine Rezidiv-Häufigkeit von 30-60% und im zweiten Jahr von 40-70% [66, 67]. Daher sollte nach Erreichen einer Remission eine remissionserhaltende Therapie erfolgen. Aufgrund der bekannten schwerwiegenden Nebenwirkungen sollten systemische Steroide nicht zur Remissionserhaltung eingesetzt werden. Vor diesem Hintergrund gilt die Erhaltung der steroidfreien klinischen Remission mit einer normalisierten Lebensqualität als Ziel der Langzeittherapie [10].

In Abhängigkeit der Substanz, mit der die Remission erreicht wurde und der Krankheitsgeschichte, empfiehlt die Leitlinie eine remissionserhaltende Therapie mit Azathioprin/6-Mercaptopurin (letzteres ist off-label), Methotrexat oder einem fortschrittlichen Medikament [10].

Heutzutage können viele Therapeutika (darunter alle fortschrittlichen Therapien) sowohl zur Induktion als auch Erhaltung der Remission eingesetzt werden, daher ist eine eindeutige Trennung in eine remissionsinduzierende und remissionserhaltende Therapie obsolet [10].

Sowohl im Hinblick auf die Remissionsinduktion als auch die Remissionserhaltung nimmt die deutsche S3-Leitlinie keine Priorisierung der zugelassenen fortschrittlichen Therapien vor. Wenn trotz Therapieintensivierung, wie beispielsweise Dosiserhöhung oder Frequenzverkürzung, keine Remission erreicht werden kann, empfiehlt die Leitlinie den Einsatz eines bislang nicht eingesetzten Wirkprinzips. Aufgrund fehlender direkt vergleichender Studien besteht dabei keine klare Empfehlung für die zu verwendende Therapiesequenz [10]. In diesem Zusammenhang gilt es jedoch zu beachten, dass Upadacitinib von Lilly nicht als Teil der ZVT gesehen wird. Wie oben erläutert, ist bei der Therapie mit JAK-Inhibitoren im Vergleich zu Biologika das Risiko für das Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen erhöht. Der therapeutische Stellenwert von Upadacitinib wird daher als eingeschränkt bewertet [68, 69].

Operationen

Innerhalb der ersten 10 Jahre nach der Diagnose benötigt etwa die Hälfte der Patienten einen chirurgischen Eingriff. Für ein Drittel der Patienten sind multiple Operationen erforderlich [70]. Vor der Einleitung einer Therapie mit Immunsuppressiva oder fortschrittlichen Therapien sollte in einem interdisziplinären Team geprüft werden, ob beispielsweise aufgrund des Vorliegens von Komplikationen (z.B. Fisteln, Abszesse, Stenosen oder infektiologische Komplikationen) eine chirurgische Intervention angezeigt ist.

Therapeutischer Bedarf

Die therapeutischen Möglichkeiten zur Behandlung CED haben sich in den vergangenen Jahren stark weiterentwickelt. Fortschrittliche Therapien weisen ein günstigeres Nutzen-Risiko-Profil auf als die schon länger auf dem Markt erhältlichen Immunmodulatoren, und haben diese dementsprechend in den Hintergrund treten lassen [3].

Trotz der Verfügbarkeit einiger Behandlungsmöglichkeiten besteht weiterhin ein hoher Bedarf an therapeutischen Alternativen. Bislang erreichen nur etwa 30-60% der Patienten mit CED überhaupt eine Remission und diese kann häufig nicht stabil aufrechterhalten werden [71]. Im Versorgungsalltag zeigt sich demzufolge für Morbus Crohn-Patienten häufig ein Nicht-Ansprechen oder ein Wirkverlust der Therapie, d.h. es wird primäres oder sekundäres Therapieversagen beobachtet. Unter der Therapie mit einem TNF- α -Antagonisten (Adalimumab, Infliximab oder Certolizumab) zeigen bis zu 40% der Patienten ein primäres Nicht-Ansprechen [72]. Im Hinblick auf die Erhaltungstherapie mit TNF- α -Antagonisten (Infliximab oder Adalimumab), erzielen darüber hinaus nur etwa 40% der Morbus Crohn-Patienten eine Remission [73]. Zudem zeigt ein signifikanter Anteil der Morbus Crohn-Patienten unter Therapie mit TNF- α -Antagonisten einen Verlust der Wirksamkeit. Im ersten Therapiejahr trifft dies auf bis zu 45% der Patienten zu [74]. Dem Wirkverlust auf TNF- α -Antagonisten kann mit einer Therapieintensivierung begegnet werden, jedoch kann das sekundäre Therapieversagen bei bis zu 46% der Patienten trotz Intensivierung nicht verhindert werden [72]. Unter der Therapie mit Vedolizumab und Ustekinumab erreichen etwa 40–50% der Patienten eine Remission unter der Erhaltungstherapie [73, 75]. Niedrige Wirkstoffspiegel und der Nachweis von Anti-Drug-Antikörpern spielen im Zusammenhang mit unzureichender bzw. nachlassender Wirksamkeit eine Rolle [76, 77]. Eine Real-World-Analyse deutscher Krankenkassendaten mit 57.296 CED-Patienten von denen 1.248 Patienten eine Biologika-Therapie begannen, konnte zeigen, dass auf unzureichendes oder nachlassendes Ansprechen häufig mit Therapieintensivierungen reagiert wird [78]. Bei einer Untersuchung von Daten zu europäischen Morbus Crohn-Patienten, zeigte sich, dass durchschnittlich etwa 30% der Patienten, die mit Adalimumab, Infliximab oder Vedolizumab behandelt wurden, eine Therapieintensivierung benötigten [79]. Zudem zeigte die zuvor genannte Real-World-Analyse deutscher Krankenkassendaten, dass innerhalb eines Jahres nach Start eines neuen Biologikums 30-40% der Patienten Kortikosteroide und/oder eine krankheitsbezogene Hospitalisierung benötigen, was als Hinweis auf fortbestehende Krankheitsaktivität gedeutet werden kann [78].

Patienten erhalten die Diagnose Morbus Crohn häufig in jungen Jahren und es existieren bislang keine kurativen Therapieansätze [3, 10]. Eine Erweiterung der Behandlungsmöglichkeiten und dadurch bedingte Verbesserung der Behandlungskonzepte über die reine Symptomkontrolle hinaus ist elementar, um das langfristige Erreichen weitergehender Therapieziele zu ermöglichen [10]. Dies gilt im Besonderen für Patienten der Teilpopulation B, da Patienten die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder dieses nicht vertragen haben, als schwer behandelbar gelten. Vor diesem Hintergrund ist ein umfassendes Spektrum an therapeutischen Möglichkeiten essenziell, welches verschiedene Wirkmechanismen und Wirkstoffe beinhaltet. Unterschiedliche Behandlungsoptionen erlauben es, den Patienten die bestmögliche Behandlung zukommen zu lassen, so dass eine Normalisierung der Lebensqualität sowie Abwesenheit von Beeinträchtigungen und idealerweise auch eine tiefe Remission erreicht werden kann und strukturelle Schleimhautschäden so gering wie möglich gehalten werden [80].

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Mirikizumab

Mittels des spezifischen IL-23-Inhibitors Mirikizumab wird gezielt der IL-23-Signalweg blockiert, wodurch die Expression proinflammatorischer Zytokine herunterreguliert und folglich die für Morbus Crohn ursächliche intestinale Entzündungskaskade unterbrochen wird. Durch die spezifische Bindung an die p19-Untereinheit von IL-23 bleibt der IL-12-Signalweg, und damit die Immunantwort gegen bakterielle und virale Infektionen, sowie auch die Antitumor-Immunität hingegen weiterhin intakt [81, 82].

Sowohl erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben, als auch solche, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder dieses nicht vertragen haben, profitieren von der Therapie mit Mirikizumab. Die Phase III Studie VIVID-1 konnte für beide Teilpopulationen über multiple klinische und endoskopische Endpunkte hinweg eine klinisch bedeutsame Wirksamkeit bei einem günstigen Sicherheitsprofil belegen [83]. [84].

Die vorliegende Nutzenbewertung legt für die Patienten der Teilpopulation B Vorteile von Mirikizumab gegenüber der ZVT Ustekinumab dar. Es zeigt sich, dass die Behandlung mit Mirikizumab eine weitgehende Beschwerdefreiheit und Remission der für Morbus Crohn charakteristischen und für Patienten besonders belastenden Symptome imperativer Stuhldrang und abdominelle Schmerzen ermöglicht. Dass sich die Patienten unter Behandlung mit Mirikizumab besser fühlen als unter der Therapie mit Ustekinumab spiegelt sich in den Ergebnissen des Endpunkts Allgemeinbefinden (CDAI-GWB) wider, wodurch die Ergebnisse zu den Kernsymptomen bestätigt werden. Bei zahlreichen weiteren Endpunkten zeigen sich darüber hinaus numerische Vorteile von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab. Insgesamt zeigt Mirikizumab gegenüber Ustekinumab damit einen konsistenten und gleichgerichteten Behandlungseffekt und weist ein günstiges Sicherheitsprofil auf. Somit bietet Mirikizumab einen bedeutenden Mehrwert insbesondere für Patienten, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder dieses nicht vertragen haben und damit als schwer behandelbar gelten [80].

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise 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 (zum Beispiel 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 beziehungsweise 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 Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Mirikizumab ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen, diese(s) nicht vertragen haben, oder nicht mehr darauf ansprechen, zugelassen [1].

Zur Prävalenz und Inzidenz von Morbus Crohn in Deutschland existiert eine Vielzahl epidemiologischer Studien [55, 85–88]. Dazu gehören auch Analysen von Krankenkassendaten. Diese Studien sind jedoch in ihrer Aussagekraft für die vorliegende Fragestellung begrenzt geeignet, da sie teils veraltet oder nicht repräsentativ für den aktuellen nationalen Versorgungskontext sind.

Vor diesem Hintergrund wurde eine retrospektive gesetzliche Krankenversicherung (GKV)-Routinedatenanalyse zur Epidemiologie durchgeführt, die speziell für die vorliegende Nutzenbewertung konzipiert wurde (siehe Abschnitt 3.2.3.2). Diese Analyse greift auf aktuelle Daten zurück und beinhaltet methodische Anpassungen, um bekannte Limitationen und Unsicherheiten bei der Herleitung der Patientenzahlen zu minimieren [89]. Eine zentrale methodische Anpassung adressiert beispielsweise einen Kritikpunkt des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) aus einem früheren Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Risankizumab (Indikation: Morbus Crohn). Konkret bemängelte das IQWiG, dass die Teilpopulation B in der Routinedatenanalyse des Risankizumab-Verfahrens ausschließlich durch Patienten abgebildet wurde, die mindestens zwei verschiedene Biologika verschrieben bekamen. Dieser methodische Aspekt wurde in der vorliegenden Analyse berücksichtigt. Entsprechend besteht die Teilpopulation B in der Analyse nicht nur aus Patienten mit mindestens zwei verschriebenen Biologika, sondern zusätzlich aus Versicherten, die lediglich ein Biologikum verschrieben bekamen, dieses jedoch abgebrochen haben, ohne ein weiteres Biologikum zu erhalten [90]. Diese Patienten werden als Annäherung für jene Patienten gesehen, die ein unzureichendes Therapieansprechen oder eine Unverträglichkeit aufweisen und potenziell einer weiteren Therapie bedürfen.

Im Folgenden wird zunächst ein Überblick über die verfügbaren epidemiologischen Studien gegeben. Darauf aufbauend wird die Methodik der durchgeführten retrospektiven GKV-Routinedatenanalyse dargestellt, einschließlich der vorgenommenen Anpassungen und Limitationen. Abschließend werden die Ergebnisse dieser Analyse präsentiert und im Kontext der bestehenden Literatur eingeordnet.

3.2.3.1 Prävalenz und Inzidenz von Morbus Crohn in Deutschland

Prävalenz von Morbus Crohn bei Erwachsenen in Deutschland

Durch eine orientierende Literaturrecherche wurden vier Quellen identifiziert, die eine konsistente Prävalenz von Morbus Crohn berichten und jeweils auf Daten von Krankenversicherungen basieren.

Die retrospektive Querschnittsstudie von Georgiadou et al. basiert auf Abrechnungsdaten deutscher Betriebskrankenkassen. In die Studie wurden erwachsene Morbus Crohn-Patienten mit perianalen Fisteln aus dem Jahr 2015 eingeschlossen. Die ermittelte Morbus Crohn-

Prävalenz belief sich für das Jahr 2015 auf 0,30% [85]. Eine vergleichbare Prävalenz ergab sich in einer Analyse basierend auf bundesweiten Arzneiverordnungs- und vertragsärztlichen Abrechnungsdaten. Die Prävalenz des Morbus Crohn lag im Jahr 2012 bei ca. 0,26% und stieg bis zum Jahr 2018 kontinuierlich auf ca. 0,32% [55]. In einer kürzlich publizierten retrospektiven Querschnittsstudie von Riemekasten et al. wurden Daten von ca. 60 deutschen Krankenkassen verwendet. Daraus ergab sich für das Jahr 2018 eine 12-Monats-Prävalenz von 0,36% für Morbus Crohn [86]. Die Untersuchung der Prävalenz von Akmatov et al. bestätigt eine steigende Entwicklung der Morbus Crohn Prävalenz. Basierend auf den Abrechnungsdaten von 2012 bis 2022 wird eine Prävalenz von 0,26% (2012) bis 0,35% (2022) berichtet [87].

Unabhängig von den verwendeten Datenquellen zeigen diese Ergebnisse in den letzten Jahren insgesamt eine Zunahme der Morbus Crohn-Prävalenz.

Generell führen die demografische Verschiebung und das verbesserte Überleben zu steigenden Prävalenzen CED, vor allem bei älteren Menschen. Die wachsende Prävalenz der CED unterstreicht somit die zunehmende gesundheitliche und ökonomische Bedeutung dieser Erkrankungen [10, 88, 91, 92].

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Die Erkrankung Morbus Crohn kann in jedem Lebensalter auftreten. Innerhalb der Altersgruppen von 15-35 Jahren sowie von 55-80 Jahren zeigen sich zwei Erkrankungsgipfel. Lediglich 25% der Morbus Crohn-Fälle werden vor dem 18. Lebensjahr diagnostiziert, was impliziert, dass die erwachsene Bevölkerung deutlich häufiger von Morbus Crohn betroffen ist als Kinder und Jugendliche [93, 94]. In der wissenschaftlichen Literatur finden sich unterschiedliche Angaben zu geschlechterspezifischen Unterschieden. Während einige Publikationen von einer ausgeglichenen Verteilung zwischen beiden Geschlechtern ausgehen, weisen andere Quellen auf etwas höhere Prävalenzen bei Frauen hin [4, 54, 55].

Inzidenz von Morbus Crohn in Deutschland

Analysen der Inzidenzentwicklung von CED zeigen in westlichen Ländern eine gleichbleibende Inzidenz [95, 96]. Aus der bevölkerungsbasierten Untersuchung von Ott et al. geht eine altersstandardisierte Inzidenzrate von 6,6/100.000 Einwohnern für Morbus Crohn hervor [96]. Ein ähnlicher Wert wird in dem Bericht der Barmer GEK aus dem Jahr 2012 präsentiert, in dem für Deutschland eine Inzidenz des Morbus Crohn von 6-7 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohnern berichtet wird [93].

Wie bereits oben erwähnt, ist eine adäquate Darstellung der Epidemiologie des Morbus Crohn in Deutschland und somit eine geeignete Darstellung der Zielpopulation mit Schwierigkeiten verbunden. Es ist festzustellen, dass die Daten über Morbidität, Mortalität, Krankheitsverläufe und Diagnosen in Deutschland defizitär sind. Diese verzerrte Darstellung ist auf die föderale Struktur Deutschlands und die damit einhergehenden systematischen Differenzen bezüglich der Datenerfassung und deren Aggregation zurückzuführen. In der Konsequenz stehen keine validen und vollständigen Daten bzgl. allgemeiner Erkrankungen in Deutschland zur Verfügung, was sich entsprechend auch auf Morbus Crohn auswirkt. Insbesondere fehlen deutschlandweite, umfassende Register für nicht-onkologische Erkrankungen. Zwar existieren

zentrale Register für bestimmte Erkrankungen, wie das Krebsregister, das Hämophilieregister und das Register für seltene Erkrankungen, jedoch gibt es keine entsprechenden Register für viele andere Krankheitsbilder. Auch die unzureichende Digitalisierung des Gesundheitswesens erschwert eine vollständige Abbildung des Krankheitsgeschehens in Deutschland [97]. Ferner gibt es Schwierigkeiten bei der Diagnosestellung von Morbus Crohn. In ca. 1 von 10 Fällen einer CED kann keine eindeutige Differenzierung zwischen den Hauptvertretern der CED, Colitis Ulcerosa (CU) und Morbus Crohn, vorgenommen werden. In diesen Fällen erfolgt die Diagnose einer Colitis indeterminata [91]. Somit kann von einer erheblichen Anzahl an Fällen, bei denen die Diagnose Morbus Crohn nicht gestellt wurde, ausgegangen werden. Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass in zahlreichen Quellen Minderjährige in die epidemiologischen Schätzungen zum Morbus Crohn eingeschlossen werden. Dies kann zu einer Unterschätzung der Prävalenz der erwachsenen Population führen, da Morbus Crohn häufiger bei Erwachsenen und seltener bei Kindern und Jugendlichen vorkommt [90].

Zum Zeitpunkt der Initiierung der retrospektiven GKV-Routinedatenanalyse lagen keine aktuellen Prävalenzzahlen zu mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn in Deutschland vor. Die in der Zwischenzeit in der Literatur veröffentlichten Prävalenzzahlen stehen im Einklang mit den Ergebnissen der durchgeführten Analyse. In der Analyse wurden ferner weitere Aspekte wie Verschreibungsmuster für die Teilpopulation B (siehe Abschnitt 3.2.3.2.1.5.2) zur Herleitung der Zielpopulation untersucht. Diese Informationen sind in bereits veröffentlichten Krankenkassen-Studien nicht enthalten

3.2.3.2 Retrospektive GKV-Routinedatenanalyse zur Epidemiologie

3.2.3.2.1 Methoden

3.2.3.2.1.1 Datenbank

Für die Herleitung der Anzahl an Patienten im vorliegend betrachteten Anwendungsgebiet wurde eine retrospektive Analyse von GKV-Routinedaten mithilfe der WIG2-Datenbank durchgeführt. Die WIG2-Datenbank enthält anonymisierte Gesundheitsdaten von ca. 4 Millionen gesetzlich Versicherten in Deutschland, die bezüglich Alter, Geschlecht und Morbidität adjustiert sind, um repräsentativ für die deutsche GKV-Bevölkerung zu sein.

3.2.3.2.1.2 Studiendesign

Für die retrospektive Berechnung der Inzidenz und Prävalenz von Morbus Crohn wurde die WIG2-Datenbank verwendet. Die Inzidenz wurde jährlich unter Berücksichtigung eines dreijährigen Vorbetrachtungszeitraums ermittelt, um zurückliegende Diagnosen auszuschließen. Eine Follow-Up-Periode von mindestens einem Jahr wurde genutzt, um Teilpopulationen zu identifizieren und weitere Fragestellungen (siehe Abschnitt 3.2.3.2.1.5.2) zu beantworten (Studiendesign siehe Abbildung 3).

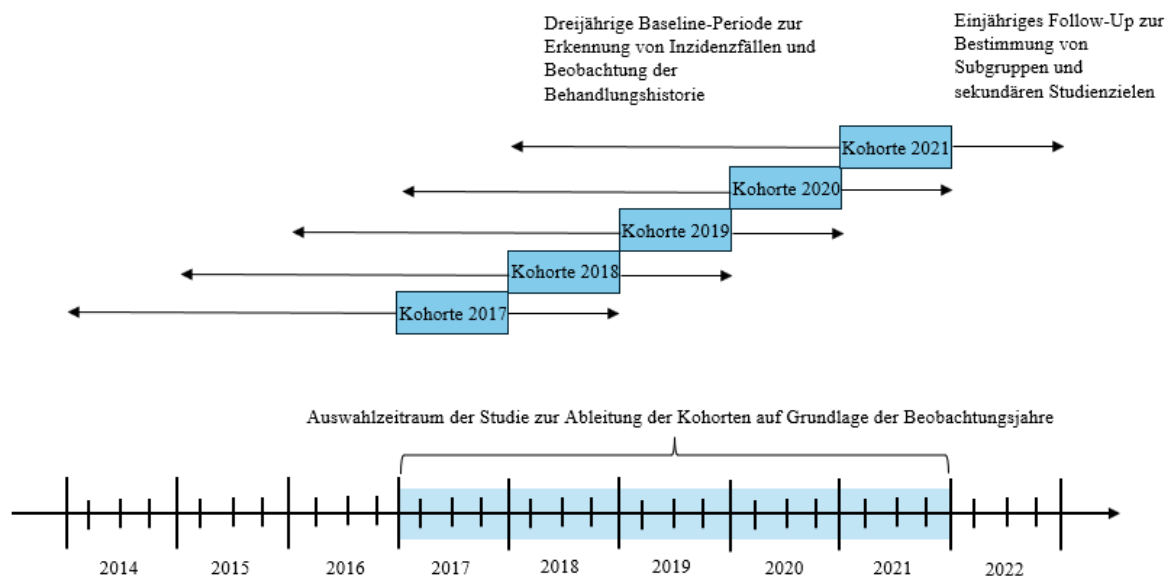


Abbildung 3: Studiendesign der retrospektiven GKV-Routinedatenanalyse zur Epidemiologie

Die Beobachtungsjahre der Analyse waren die Jahre 2017 bis 2021. Für jede Kohorte wurde eine dreijährige Baseline-Periode und eine einjährige Follow-Up-Periode berücksichtigt. Dementsprechend basieren die Ergebnisse der Analyse auf Daten der Jahre 2014 bis 2022. Um die Inzidenz des Morbus Crohn zu berechnen, wurde eine diagnosefreie Periode von drei Kalenderjahren vor dem infrage kommenden Kalenderjahr berücksichtigt. Dasselbe Jahr wurde verwendet, um die Patienten den Teilpopulationen zuzuweisen. Zur Beantwortung weiterer Fragestellungen (siehe Abschnitt 3.2.3.2.1.5.2) wurde eine einjährige Follow-Up-Periode berücksichtigt, beginnend mit der ersten qualifizierenden Diagnose eines Patienten.

3.2.3.2.1.3 Studienpopulation

Für jedes Analysejahr wurden auf der Grundlage aller in der WIG2-Datenbank erfassten Versicherten Kohorten gebildet. Diese Kohorten mussten die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen:

Einschlusskriterien:

- Mindestens 18 Jahre oder älter
- Durchgehende Versicherungszeit vom 1. Januar des jeweiligen Analysejahres bis zum 31. Dezember oder dem Todesdatum im jeweiligen Analysejahr
- Durchgehende Versicherungszeit in Höhe von mindestens drei Jahren vor dem jeweiligen Analysejahr (Baseline-Periode)
- Mindestens zwei verifizierte ambulante Morbus Crohn-Diagnosen oder stationäre Morbus Crohn-Nebendiagnose (ICD-10-GM-Code K50*) in zwei Quartalen oder eine stationäre Morbus Crohn-Hauptdiagnose im jeweiligen Kalenderjahr

Ausschlusskriterien:

- Mindestens eine verifizierte ambulante oder stationäre CU-Diagnose (ICD-10-GM-Code K51*) in der Baseline-Periode oder im jeweiligen Analysejahr (Ausnahme: Patienten, die lediglich in einem Quartal vor der Morbus Crohn-Erstdiagnose eine CU-Diagnose hatten, wurden in die Analyse eingeschlossen)

Prävalenz und Inzidenz:

Patienten wurden als prävalente Fälle klassifiziert, wenn im entsprechenden Kalenderjahr eine Morbus Crohn-Diagnose vorlag. Als inzidente Fälle wurden Patienten definiert, bei denen im betreffenden Kalenderjahr eine Morbus Crohn-Diagnose gemäß dem ICD-10-GM-Code K50* festgestellt wurde, jedoch keine Morbus Crohn-Diagnose während der Baseline-Periode vorlag.

Um valide Schlussfolgerungen aus den ermittelten Daten ziehen zu können, wurden die Prävalenz und die Inzidenz basierend auf dem M2Q-Ansatz berechnet. Dies bedeutet, dass ein Patient mindestens zwei relevante Diagnosen (ambulant verifiziert) in mindestens zwei Quartalen des Analysejahres, in denen der Einschluss des Patienten erfolgte, oder mindestens eine stationäre Hauptdiagnose aufweisen musste. Patienten, die in einem Quartal vor der Morbus Crohn-Erstdiagnose eine CU-Diagnose aufwiesen, wurden in die Analyse eingeschlossen. Diesbezüglich wurde angenommen, dass es sich bei der CU-Diagnose um eine Fehldiagnose eines tatsächlich vorliegenden Morbus Crohn handelt.

Schweregrad des Morbus Crohn:

Da der Schweregrad des Morbus Crohn in den Routinedaten nicht ausreichend dokumentiert ist, wurden verschiedene Kriterien angewendet, um Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn zu identifizieren. Diese Kriterien dienten auch zur Abgrenzung von CU und anderen Formen der CED. Die Patienten wurden retrospektiv anhand von Diagnosedaten (ICD-10-GM-Codes) und Arzneimittelcodes (ATC-Klassifikation) in Verbindung mit Diagnosedatum und Arzneimittelverordnungen identifiziert.

In den Morbus Crohn-Kohorten wurden Patienten mit aktiver und mittelschwerer bis schwerer Erkrankung anhand der erhaltenen Therapie in Verbindung mit einer relevanten Diagnose ermittelt. Mittelschwerer bis schwerer Morbus Crohn war definiert als mindestens eine Verordnung eines Indexmedikaments (Adalimumab, Infliximab, Ustekinumab oder Vedolizumab, siehe Tabelle 3-5) während der Baseline-Periode oder im jeweiligen Kalenderjahr in Kombination mit einer Morbus Crohn-Diagnose (verifizierte ambulante Diagnose oder stationäre Diagnose) im selben Quartal.

Jede Morbus Crohn-Kohorte mit mittelschwerer bis schwerer Erkrankung wurde in zwei Teilpopulationen unterteilt:

- Teilpopulation A: Unzureichendes Ansprechen oder Unverträglichkeit gegenüber einer konventionellen Therapie.

Eingeschlossen sind Patienten mit mindestens einer Verschreibung der folgenden Indexarzneimittel: Adalimumab, Infliximab, Ustekinumab oder Vedolizumab. Diese Arzneimittel umfassen die Biologika, die im Untersuchungszeitraum der Analyse für die Therapie eines mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn zugelassen waren und in einer für diese Indikation geeigneten Dosierung zur Verfügung standen.

- Teilpopulation B: Unzureichendes Ansprechen oder Unverträglichkeit gegenüber Biologika.

Patienten, die ≥ 2 verschiedene Indexarzneimittel erhalten haben oder die eine Therapie mit einem Indexarzneimittel abgebrochen haben (Absetzen des Arzneimittels mit einer möglichen Follow-Up-Periode von mindestens 6 Monaten ohne weitere Einnahme), aber weiterhin eine dokumentierte Morbus Crohn-Diagnose nach der letzten Arzneimittelverschreibung aufwiesen, wurden eingeschlossen.

3.2.3.2.1.4 Variablen, Falldefinitionen, Endpunkte

Die folgenden Variablen wurden in der Analyse erhoben:

Tabelle 3-3: Variablen und Definitionen in der retrospektiven GKV-Routinedatenanalyse

Variable	Definition
Alter	Alter am 1. Januar des jeweiligen Studienjahres
Morbus Crohn Fall	Patienten mit einer stationären Nebendiagnose oder verifizierten ambulanten Diagnose in mindestens zwei Quartalen oder einer Morbus Crohn Hauptentlassungsdiagnose (ICD-10-Code K50*) im jeweiligen Studienjahr
Spezifische Komorbidität Herzinsuffizienz	Die Häufigkeit der vordefinierten Komorbidität Herzinsuffizienz wurde basierend auf ICD-10 Codes ³ bewertet.
ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification	

Morbus Crohn-Patienten wurden mittels stationärer oder verifizierter ambulanter ICD-10-GM-Code Diagnosen identifiziert. Relevante ICD-10-GM-Codes können Tabelle 3-4 entnommen werden.

Tabelle 3-4: Morbus Crohn ICD-10-GM-Codes

ICD-10-GM-Code	Beschreibung
K50.0	Crohn-Krankheit des Dünndarms
K50.1	Crohn-Krankheit des Dickdarms
K50.8	Sonstige Crohn-Krankheit
K50.9	Crohn-Krankheit, nicht näher bezeichnet
ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification	

Da eine Behandlung mit TNF- α -Antagonisten (Adalimumab, Infliximab) bei Patienten mit der Komorbidität Herzinsuffizienz kontraindiziert ist, wurde im Rahmen der Analyse nach dem Vorliegen dieser spezifischen Komorbidität bei den identifizierten Morbus Crohn-Patienten gesucht. Die Komorbidität Herzinsuffizienz liegt vor, wenn in den Jahren 2014-2022 mindestens einmal die Diagnose Herzinsuffizienz³ gestellt wurde. Dabei ist es unerheblich, ob diese Diagnose vor oder nach der Morbus Crohn-Diagnose gestellt wurde.

Zur Einteilung der Morbus Crohn-Patienten in zwei Teilpopulationen wurden die relevanten Arzneimittel anhand der ATC-Codes sowie, falls verfügbar, OPS-Codes bei Hospitalisierungen verwendet (siehe Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Biologika zur Behandlung von mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn

Klassifizierung der Therapie inkl. Wirkmechanismen	Generischer Name	ATC-Codes (OPS-Codes)
TNF-Antagonisten	Adalimumab s.c. (8. September 2003a)	L04AB04 (6-001.d)
	Infliximab i.v. (13. August 1999a)	L04AB02 (6-001.e)
IL-12/23 Antagonist	Ustekinumab s.c./i.v. (16. Januar 2009a)	L04AC05 (6-005.q, 6-005.p)
Integrin-Inhibitor	Vedolizumab s.c./i.v. (22. Mai 2014a)	L04AA33 (6-008.5)
ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch; i.v.: Intravenös; IL: Interleukin; OPS: Operationen- und Prozeduren-Schlüssel; s.c.: Subkutan; TNF: Tumornekrosefaktor a: Datum der EU-weiten Zulassung [98–102].		

Risankizumab, ein weiterer IL-23 Antagonist, wurde im Jahr 2022 zur Behandlung von mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn zugelassen [103]. Während des Analysezeitraums lag keine Morbus Crohn-spezifische Zulassung für Risankizumab vor. Darüber hinaus wurde die relevante Packung für die Morbus Crohn-Therapie mit Risankizumab erst im Jahr 2023 in den Markt eingeführt, weshalb der Wirkstoff Risankizumab nicht in der Analyse berücksichtigt wurde. Der JAK-Inhibitor Upadacitinib wurde ebenfalls nicht berücksichtigt, da er erst seit 2023 für Morbus Crohn zugelassen ist.

³ Herzinsuffizienz ICD-10-Codes: I50.0, I50.1, I50.02!, I50.11, I50.03!, I50.12, I50.04!, I50.13, I50.05!, I50.14, I50.19!, I50.09

3.2.3.2.1.5 Statistische Methoden

3.2.3.2.1.5.1 Inzidenz und Prävalenz

Die Inzidenz und Prävalenz wurde für alle Analysejahre (2017-2021) separat berechnet. Die Grundgesamtheit umfasst alle infrage kommenden Versicherten der WIG2-Datenbank, die die ersten beiden Einschlusskriterien (siehe Abschnitt 3.2.3.2.1.3) erfüllten. Die Inzidenz wird als relative Häufigkeit und die Prävalenz jeweils als absolute und relative Häufigkeit angegeben. Die folgende Formel wurde für die Berechnung der Inzidenz und Prävalenz für jedes Analysejahr i herangezogen:

$$\text{Prävalenz}_i = \frac{\text{Anzahl MC Patienten}_i}{\text{Gesamtanzahl der infrage kommenden Versicherten in der WIG2 – Datenbank}_i}$$

$$\text{Inzidenz}_i = \frac{\text{Anzahl neu diagnostizierter MC Patienten}_i}{\text{Gesamtanzahl der infrage kommenden Versicherten unter Risiko in der WIG2 – Datenbank}_i}$$

Die Anzahl der Prävalenzfälle und der Inzidenzfälle wurde außerdem auf die deutsche Gesamtbevölkerung sowie auf die GKV-Population extrapoliert. Hierfür wurden die Bevölkerungszahlen des Statistischen Bundesamts und die KM-6 Statistik herangezogen [104, 105]. Für die Hochrechnungen wurden gewichtete Mittelwerte der strata-spezifischen Raten berechnet, wobei die Anzahl der Patienten im jeweiligen Stratum der Standardpopulationen (Bevölkerungszahl des Statistischen Bundesamts bzw. KM-6 Statistik) als Gewichtungsfaktor diente. Zusätzlich wurden direkt adjustierte Gewichtungen berechnet, indem die Anzahl der Patienten in jeder Alters- und Geschlechtsgruppe der deutschen Bevölkerung durch die Anzahl der Patienten mit Morbus Crohn in derselben Alters- und Geschlechtsgruppe in der WIG2-Datenbank dividiert wurde (W_{GFR} für Deutschland und W_{GKV} für die GKV-Population):

$$W_{\text{GFR}}^{\text{Alter, Geschlecht}} = \frac{N \text{ Personen in der Altersgruppe – Geschlechtsgruppe } x \text{ in deutscher Bevölkerung}}{N \text{ Personen in der Altersgruppe – Geschlechtsgruppe } x \text{ in WIG2 – Datenbank}}$$

$$W_{\text{GKV}}^{\text{Alter, Geschlecht}} = \frac{N \text{ Personen in der Altersgruppe – Geschlechtsgruppe } x \text{ in deutscher GKV – Bevölkerung}}{N \text{ Personen in der Altersgruppe – Geschlechtsgruppe } x \text{ in WIG2 – Datenbank}}$$

Die KM-6 Statistik ist in prädefinierte Altersgruppen unterteilt (z.B. ≤ 19 Jahre, 20-39 Jahre, etc.), daher wurde den Patienten der Analyse die entsprechende Gewichtung der zugehörigen KM-6 Altersgruppe zugeordnet. Einem 23-jährigen Versicherten wurde somit die Gewichtung der Altersgruppe 20-39 Jahre zugewiesen. Allen in der Analyse erfassten Patienten der WIG2-Datenbank wurde eine alters- und geschlechtsspezifische Gewichtung zugeteilt. Die Summe aller Gewichtungen (W_{GFR} und W_{GKV}) aller Patienten in der Studienpopulation entspricht der Gesamtzahl der Personen in der deutschen Gesamtbevölkerung bzw. der GKV-Population. Ebenso entsprechen die Gewichtungen der Morbus Crohn-Patienten der Gesamtzahl der Morbus Crohn-Fälle. Die standardisierte Prävalenz wurde folgendermaßen berechnet:

$$\text{Prävalenz}_{\text{GFR}} = \left(\frac{\sum_{\text{Alter, Geschlecht}} n_{\text{MC-WIG2}}^{\text{Alter, Geschlecht}} * W_{\text{GFR}}^{\text{Alter, Geschlecht}}}{\sum_{\text{Alter, Geschlecht}} N_{\text{WIG2}}^{\text{Alter, Geschlecht}} * W_{\text{GFR}}^{\text{Alter, Geschlecht}}} \right) * 100.000$$

$$Prävalenz_{GKV} = \left(\frac{\sum_{Alter, Geschlecht} n_{MC-WIG2}^{Alter, Geschlecht} * w_{GKV}^{Alter, Geschlecht}}{\sum_{Alter, Geschlecht} N_{WIG2}^{Alter, Geschlecht} * w_{GKV}^{Alter, Geschlecht}} \right) * 100.000$$

Die Inzidenz wurde mit derselben Formel berechnet, jedoch nur mit Patienten, die in der dreijährigen Baseline-Periode keine Morbus Crohn-Diagnose aufwiesen.

Analog zur gesamten Morbus Crohn-Prävalenz wurde die Prävalenz des mittelschweren bis schweren aktivem Morbus Crohn sowie die Prävalenz der Teilpopulationen A und B berechnet und auf die GKV-Population extrapoliert.

3.2.3.2.1.5.2 Weitere Fragestellungen

3.2.3.2.1.5.2.1 Verschreibungsmuster

Für die Teilpopulation B wurden weitergehende Analysen in Bezug auf die Verschreibungsmuster durchgeführt:

- Anteil an Patienten n (%), die mit nur einem Indexarzneimittel therapiert wurden, diese Therapie jedoch abgebrochen haben
- Anteil an Patienten n (%) mit mindestens 2 verschiedenen Indextherapieverschreibungen (=einem Wechsel der Therapie)
 - Anteil an Patienten n (%), die einen Wechsel innerhalb der Therapiekategorie hatten⁴

Die Behandlungsmuster wurden ab dem Zeitpunkt der ersten im Beobachtungsjahr dokumentierten Diagnose erfasst.

3.2.3.2.1.5.2.2 Spezifische Komorbidität Herzinsuffizienz

In der vorliegenden retrospektiven GKV-Routinedatenanalyse wurde wie oben beschrieben das Auftreten einer Herzinsuffizienz analysiert. Die Analyse wurde für die Gesamtzahl der Patienten mit Morbus Crohn durchgeführt.

Die relative Häufigkeit der Patienten mit Herzinsuffizienz wird berichtet.

3.2.3.2.2 Ergebnisse

Die Ergebnisse zur allgemeinen Prävalenz und Inzidenz des Morbus Crohn aus der oben beschriebenen retrospektiven GKV-Routinedatenanalyse sind in Tabelle 3-6 und in Tabelle 3-7 dargestellt.

⁴ Im Rahmen der Analyse wurden sowohl generelle Therapiewechsel als auch Wechsel innerhalb derselben Substanzklasse untersucht. Da ein Wechsel innerhalb der Substanzklasse im Untersuchungszeitraum ausschließlich bei TNF-Antagonisten möglich war, wurde die Analyse auf diese Substanzklasse beschränkt.

Für das Jahr 2021 ergab sich eine Morbus Crohn-Prävalenz von 0,36% (363,84/100.000 Einwohner) in der deutschen Gesamtbevölkerung. Innerhalb der GKV-Population ergibt sich für das Jahr 2021 eine Fallzahl von 64.551 Morbus Crohn-Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn. Die retrospektive Analyse zeigte für das Jahr 2021 eine Verteilung von 56,70% der Patienten auf Teilpopulation A und 43,30% der Patienten auf Teilpopulation B. Daher ergibt sich für das Jahr 2021 eine Fallzahl von 36.598 Patienten in Teilpopulation A und von 27.953 Patienten in Teilpopulation B.

Tabelle 3-6: Prävalenz des Morbus Crohn

Prävalenz	Jahr				
	2017	2018	2019	2020	2021
Prävalenz in der deutschen Gesamtbevölkerung					
Anteil Patienten mit Morbus Crohn (%)	0,32	0,33	0,34	0,35	0,36
Anzahl Patienten mit Morbus Crohn (n)	224.189	229.664	238.767	240.840	252.406
Anzahl prävalenter Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn in der deutschen Gesamtbevölkerung					
Gesamt (n)	41.538	49.082	57.079	64.291	72.517
Teilpopulation A n (%)	27.624 (66,50)	31.366 (63,90)	34.884 (61,11)	36.895 (57,39)	41.186 (56,79)
Teilpopulation B n (%)	13.914 (33,50)	17.716 (36,10)	22.196 (38,89)	27.396 (42,61)	31.332 (43,21)
Prävalenz in der GKV-Population					
Anteil Patienten mit Morbus Crohn (%)	0,32	0,33	0,34	0,35	0,36
Anzahl Patienten mit Morbus Crohn (n)	197.559	203.261	211.591	214.441	224.719
Anzahl prävalenter Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn in der GKV-Population					
Gesamt (n)	36.484	43.279	50.505	57.313	64.551
Teilpopulation A n (%)	24.262 (66,50)	27.682 (63,96)	30.842 (61,07)	32.867 (57,35)	36.598 (56,70)
Teilpopulation B n (%)	12.222 (33,50)	15.597 (36,04)	19.663 (38,93)	24.446 (42,65)	27.953 (43,30)
n: Anzahl der Patienten In der vorliegenden Tabelle werden die gerundeten Werte dargestellt. Zur Berechnung wurde mit exakten (nicht gerundeten) Werten gerechnet. Quelle: [106]					

Die Morbus Crohn-Inzidenz belief sich für das Jahr 2021 auf 23,64/100.000 Einwohner in der deutschen Gesamtbevölkerung.

Tabelle 3-7: Inzidenz des Morbus Crohn in der deutschen Gesamtbevölkerung

Inzidenz	Jahr				
	2017	2018	2019	2020	2021
Inzidenz in der deutschen Gesamtbevölkerung					
Anteil Patienten mit Morbus Crohn (%)	0,024	0,022	0,024	0,023	0,024
Inzidenz in der GKV-Population					
Anteil Patienten mit Morbus Crohn (%)	0,024	0,022	0,024	0,023	0,024
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; n: Anzahl der Patienten In der vorliegenden Tabelle werden die gerundeten Werte dargestellt. Zur Berechnung wurde mit exakten (nicht gerundeten) Werten gerechnet. Quelle: [106]					

Ferner wurden die Verschreibungsmuster innerhalb der Teilpopulation B genauer betrachtet. Dabei wurde der Anteil an Patienten berechnet, die nur ein Indexarzneimittel verabreicht bekommen haben, diese Therapie jedoch ohne nachfolgende weitere Indextherapie beendet haben. Diese Patienten (4,2%) werden als Annäherung für jene Patienten gesehen, die ein unzureichendes Therapieansprechen oder eine Unverträglichkeit aufweisen und potenziell einer weiteren Therapie bedürfen. Der Großteil der Patienten (95,8%) in Teilpopulation B weist Verschreibungen von mindestens zwei unterschiedliche Indextherapien auf, d.h. diese erfuhren einen Wechsel der Therapie. Zusätzlich wurde analysiert, welcher Anteil von Therapiewechseln innerhalb der Substanzklasse der TNF- α -Antagonisten stattfand (siehe Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Anteil an Patienten der Teilpopulation B mit nur einem Indexarzneimittel und Anteil mit einem Therapiewechsel

Beschreibung	Anzahl n (%)
Teilpopulation B	1.021 (100)
Patienten mit nur einem Indexarzneimittel ^a	43 (4,2)
Patienten mit einem Wechsel der Therapie	978 (95,8)
Davon Patienten mit einem Wechsel innerhalb der TNF- α -Antagonisten-Klasse	371 (37,9)
n: Anzahl an Patienten; TNF: Tumornekrosefaktor a: Patienten haben die Therapie mit einem Indexarzneimittel abgebrochen und keine weitere Therapie erhalten. Quelle: [106]	

In der retrospektive GKV-Routinedatenanalyse wurde außerdem das Auftreten einer Herzinsuffizienz bei Morbus Crohn-Patienten analysiert. Insgesamt wurde bei 11,2% der Morbus Crohn-Patienten eine Herzinsuffizienz diagnostiziert.

3.2.3.2.3 Ergebnisdiskussion und Limitationen

Die Ergebnisse dieser retrospektiven GKV-Routinedatenanalyse zeigen einen kontinuierlichen Anstieg der Prävalenz von Morbus Crohn in den Jahren 2017 bis 2021, von 0,32% auf 0,36%. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit früheren Studien, die ebenfalls eine wachsende Prävalenz von Morbus Crohn berichten. So ergab beispielsweise eine Analyse auf Basis bundesweiter Arzneiverordnungsdaten eine Prävalenz von 0,32% für das Jahr 2018 [55], während eine retrospektive Querschnittsstudie von Riemekasten et al. für das Jahr 2018 eine Prävalenz von 0,36% aus Krankenkassendaten ermittelte [86]. Jüngste Daten des Versorgungsatlas bestätigen diesen Trend mit einer Prävalenz von 0,35% für das Jahr 2022 [87].

Dieser Anstieg der Prävalenz lässt sich durch mehrere Faktoren erklären, insbesondere durch das verbesserte Überleben sowie durch die demografische Verschiebung hin zu einer älteren Bevölkerung. Diese Trends unterstreichen die zunehmende gesundheitliche und ökonomische Relevanz von Morbus Crohn, insbesondere in der Versorgung älterer Patienten [10, 88, 91, 92].

Bei der Betrachtung der Teilpopulationen zeigt sich eine deutliche Veränderung: Das Verhältnis der Population A zu Population B verschob sich von 66,5% / 33,5% im Jahr 2017 auf 56,7% / 43,3% im Jahr 2021 [106]. Diese Verschiebung ist auf Änderungen im Diagnoseverhalten, der Krankheitsprogression, Etablierung kürzlich zugelassener Therapieoptionen oder einer stärkeren Erfassung spezifischer Patientengruppen zurückzuführen.

Wie bei jeder retrospektive GKV-Routinedatenanalyse unterliegt auch die vorliegende Analyse gewissen methodischen Einschränkungen. Eine Limitation besteht in der Möglichkeit von Fehlkodierungen, insbesondere bei den erfassten Diagnosen. Die endgültige Diagnose und Kodierung erfolgten nach dem klinischen Ermessen des behandelnden Arztes. Um diesem Risiko zu begegnen, wurden strenge Algorithmen angewandt, die auf stationären Haupt- und Nebendiagnosen sowie ambulanten Diagnosen in mindestens zwei verschiedenen Quartalen (M2Q-Ansatz) basieren. Dieses Vorgehen reduziert das Risiko falsch-positiver Fälle und erhöht die Validität der Ergebnisse [107].

Ein zentraler methodischer Aspekt wurde vom IQWiG in einer vergleichbaren retrospektiven GKV-Routinedatenanalyse zum Nutzenbewertungsverfahren des Wirkstoffs Risankizumab (Indikation Morbus Crohn) bemängelt [90]. Konkret bemängelte das IQWiG, dass die Teilpopulation B in der Routinedatenanalyse des Risankizumab-Verfahrens ausschließlich durch Patienten abgebildet wurde, die mindestens zwei verschiedene Biologika verschrieben bekamen. Dieser methodische Aspekt wurde in der vorliegenden Analyse berücksichtigt. Entsprechend besteht die Teilpopulation B in der Analyse nicht nur aus Patienten mit mindestens zwei verschriebenen Biologika, sondern zusätzlich aus Versicherten, die lediglich ein Biologikum verschrieben bekamen, dieses jedoch abgebrochen haben, ohne ein weiteres Biologikum zu erhalten. Die vom G-BA in den Tragenden Gründen genannte Unsicherheit hinsichtlich der Patientenzahlen [89] wurde durch die oben beschriebene Anpassung der Zusammensetzung der Teilpopulation B in der vorliegenden Analyse adressiert und reduziert.

Ein weiterer Aspekt betrifft die fehlende zeitliche Präzision bei ambulanten Abrechnungsdaten, die nur quartalsweise verfügbar sind. Diese Limitation konnte durch die Auswertung von Daten über einen mehrjährigen Zeitraum kompensiert werden, wodurch robuste und repräsentative Ergebnisse erzielt wurden.

Darüber hinaus wurde die Bestimmung des Schweregrads der Erkrankung auf Basis der Behandlungshistorie vorgenommen, da symptomatische Daten in Routinedaten nicht vorliegen.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse einen klaren Anstieg der Morbus Crohn-Prävalenz und eine dynamische Veränderung der Teilpopulationen, die sowohl epidemiologische Trends als auch die zunehmende Bedeutung von Morbus Crohn in der Gesundheitsversorgung reflektieren. Trotz der genannten Limitationen wurden durch sorgfältig gewählte methodische Ansätze Unsicherheiten minimiert, wodurch die Ergebnisse eine valide Grundlage für die Herleitung der Patienten in der Zielpopulation bieten.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls 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.

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

Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Mirikizumab	Zielpopulation^a	
	73.354	65.295
	Teilpopulation A^b	
	40.144 (38.628 - 41.661)	35.702 (34.384 - 37.020)
	Teilpopulation B^c	
	33.209 (31.693 - 34.726)	29.593 (28.275 - 30.911)
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung a: Erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben, oder nicht mehr darauf ansprechen. b: Erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben, oder nicht mehr darauf ansprechen. c: Erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen, dieses nicht vertragen haben, oder nicht mehr darauf ansprechen.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus

früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

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

Gemäß der Vorgabe des G-BA wird die Zielpopulation in zwei Patientenpopulationen (Teilpopulation A und Teilpopulation B) unterteilt (siehe Tabelle 3-9). Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation, inkl. Teilpopulation A und Teilpopulation B in der erwachsenen Bevölkerung bzw. GKV-Population wird gemäß den Schritten in Tabelle 3-10 ermittelt.

Tabelle 3-10: Ableitung der Anzahl der Patienten bzw. der GKV-Patienten in der Zielpopulation und der Teilpopulation A und B

Schritt	Anteil (%)	Anzahl der Patienten	Anzahl der GKV-Patienten
1.	Prävalente erwachsene Patienten mit Morbus Crohn in Deutschland (Jahr 2021)^a		
	0,36	252.406	224.719
2.	Zielpopulation (Jahr 2021)^b		
	28,72 ^c	72.517	64.551
3	Unterteilung der Zielpopulation in Teilpopulation A und Teilpopulation B (Jahr 2021)		
3.a	Teilpopulation A		
	52,66 ^e – 56,70 ^d	39.687 (38.187 - 41.186)	35.295 (33.992 - 36.598)
3.b	Teilpopulation B		
	43,30 ^d – 47,34 ^e	32.831 (31.332 - 34.330)	29.256 (27.953 - 30.559)
4	Hochrechnung auf das Jahr 2025		
	Zielpopulation		
	-	73.354	65.295
4.a	Teilpopulation A		
	-	40.144 (38.628 - 41.661)	35.702 (34.384 - 37.020)
4.b	Teilpopulation B		
	-	33.209 (31.693 - 34.726)	29.593 (28.275 - 30.911)
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung a: Anzahl der Patienten mit Morbus Crohn in der deutschen Gesamtbevölkerung und in der GKV-Population im Jahr 2021 (siehe Tabelle 3-6) b: Anzahl der Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn in der deutschen Gesamtbevölkerung und in der GKV-Population im Jahr 2021 (siehe Tabelle 3-6) c: Der Berechnung des Anteils der Patienten in der Zielpopulation lag die Prävalenz mittelschwerer bis schwerer Morbus Crohn sowie die Gesamtprävalenz von Morbus Crohn zugrunde (64.551/224.719) d: Anteil basierend auf retrospektiver GKV-Routinedatenanalyse zur Epidemiologie e: Anteil basierend auf VIVID-1 Studie Quellen: [104, 108]			

Die verschiedenen Schritte zur Herleitung der Patientenzahlen wurden folgendermaßen durchgeführt:

Schritt 1: Prävalente erwachsene Patienten mit Morbus Crohn in Deutschland

Die Prävalenz von Morbus Crohn in der erwachsenen Bevölkerung wurde anhand der retrospektiven GKV-Routinedatenanalyse ermittelt. Die Ergebnisse zeigen für das Jahr 2021 eine Prävalenzrate von 0,36%, was hochgerechnet 252.406 Fällen in der gesamten erwachsenen Bevölkerung Deutschlands entspricht. Innerhalb der GKV-Population ergibt sich somit eine Fallzahl von 224.719 Morbus Crohn-Patienten.

Schritt 2: Zielpopulation

Der Anteil an Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn in der erwachsenen Bevölkerung wurde innerhalb der retrospektiven GKV-Routinedatenanalyse ermittelt. Die Ergebnisse zeigen für das Jahr 2021 einen Anteil von 28,72% an allen Patienten mit Morbus Crohn. Innerhalb der GKV-Population ergibt sich somit eine Fallzahl von 64.551 Morbus Crohn-Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn.

Schritt 3: Bildung der Teilpopulation A und Teilpopulation B

Der G-BA hat die Zielpopulation in zwei Teilpopulationen unterteilt:

Teilpopulation A: Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben

Teilpopulation B: Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder dieses nicht vertragen haben

Schritt 3a: Teilpopulation A

Die retrospektive GKV-Routinedatenanalyse zeigte für das Jahr 2021 eine Verteilung von 56,70% der Patienten auf Teilpopulation A. Innerhalb der GKV-Population ergibt sich daher eine Fallzahl von 36.598 Patienten. Da die Verteilung der Teilpopulationen in der VIVID-1-Studie (siehe Modul 4) ebenfalls die Versorgungssituation widerspiegelt, wurde eine Spannweite für die Verteilung der Teilpopulationen gebildet. Basierend auf dem Verhältnis der Teilpopulationen (52,66%⁵) in der VIVID-1-Studie ergibt sich ein Wert von 33.992 Morbus Crohn-Patienten in der GKV-Population.

⁵ n=495/N=940 (siehe Modul 4)

Daraus ergibt sich im Mittel eine GKV-Population von **35.295 Patienten** (Spanne: 33.992 bis 36.598) mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf konventionelle Therapien unzureichend angesprochen haben, diese nicht vertragen oder nicht mehr darauf ansprechen.

Schritt 3b: Teilpopulation B

Die retrospektive GKV-Routinedatenanalyse zeigte für das Jahr 2021 eine Verteilung von 43,30% der Patienten auf Teilpopulation B. Innerhalb der GKV-Population ergibt sich daher eine Fallzahl von 27.953 Patienten. Um die Verteilung der Teilpopulationen besser abzubilden, wurde wie in Schritt 3a beschrieben zusätzlich der Wert aus der VIVID-1-Studie herangezogen (47,43%⁶) und eine Spannweite gebildet. Daraus ergibt sich eine Anzahl von 30.559 Morbus Crohn-Patienten in der GKV-Population.

Somit ergibt sich im Mittel eine GKV-Population von **29.256 Patienten** (Spanne: **27.953 bis 30.559**) mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf Biologika unzureichend angesprochen haben, diese nicht vertragen oder nicht mehr darauf ansprechen.

Schritt 4: Hochrechnung der Zielpopulation auf das Jahr 2025

Die hergeleitete Zielpopulation basiert auf Werten für das Jahr 2021. Um die Zielpopulation inkl. der Teilpopulationen auf das Jahr 2025 zu projizieren, wurden die Patientenzahlen aus Schritt 3 unter Berücksichtigung der prognostizierten Bevölkerungsentwicklung extrapoliert. Die Bevölkerungssteigerung wurde auf Grundlage der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes für Deutschland ermittelt. Diese Berechnung geht von einer moderaten Geburtenrate, einer erhöhten Lebenserwartung und einem stabilen Wanderungssaldo (G2-L2-W2) aus, wobei die Steigerungsrate von 2021 bis 2025 1,153% betrug.

Schritt 4a: Teilpopulation A

Für die Teilpopulation A ergibt sich eine GKV-Population von **35.702 (34.384 - 37.020) Patienten** mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf konventionelle Therapien unzureichend angesprochen haben, diese nicht vertragen oder nicht mehr darauf ansprechen.

Schritt 4b: Teilpopulation B

Für die Teilpopulation B ergibt sich eine GKV-Population von **29.593 (28.275 - 30.911) Patienten** mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf Biologika unzureichend angesprochen haben, diese nicht vertragen oder nicht mehr darauf ansprechen.

Einordnung in frühere Nutzenbewertungsverfahren

Frühere Beschlüsse im Indikationsgebiet Morbus Crohn wiesen für Teilpopulation A Patientenzahlen von 11.350 bis 21.350 sowie für Teilpopulation B von 7.450 bis 14.000 aus, wobei für diese Angaben von einer Überschätzung der Teilpopulation A und einer

⁶ n=445/N=940 (siehe Modul 4)

Unterschätzung der Teilpopulation B ausgegangen wurde [109, 110]. Die in der vorliegenden Analyse ermittelten Werte für Teilpopulation A von 34.384 bis 37.020 und für Teilpopulation B von 28.275 bis 30.911 sind plausibel und spiegeln die aktuelle epidemiologische Realität wider. Diese Erhöhung der Zielpopulation kann sowohl auf die fortschreitende Zunahme der Morbus Crohn-Prävalenz in den letzten Jahren als auch auf die Veränderungen in der Zusammensetzung der Teilpopulationen zurückgeführt werden, wie sie in der aktuellen retrospektiven GKV-Routinedatenanalyse und in der Literatur (siehe Abschnitt 3.2.3.2.3) dokumentiert sind.

Darüber hinaus wurde in dieser retrospektiven GKV-Routinedatenanalyse ein zentraler methodischer Aspekt bzgl. der Zusammensetzung der Teilpopulation B berücksichtigt, welchen das IQWiG im Nutzenbewertungsverfahren des Wirkstoffs Risankizumab (Indikation Morbus Crohn) bemängelt hatte [90]. Somit wurden die vom G-BA in den Tragenden Gründen [89] genannten Unsicherheiten hinsichtlich der Patientenzahlen adressiert. Diese aktuellen Patientenzahlen spiegeln die epidemiologischen Gegebenheiten wider und stellen somit eine valide Herleitung der Patientenzahlen dar.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Für mögliche Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in den nächsten fünf Jahren wurden die in Schritt 4 ermittelten Werte für das Jahr 2025 als Ausgangswerte verwendet. Die Veränderung der Anzahl der GKV-Patienten wurde durch eine Hochrechnung der Patientenzahlen auf Basis der prozentualen Bevölkerungszunahme abgebildet. Diese prozentuale Steigerung wurde, wie oben, aus der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes für den Zeitraum 2025 bis 2030 ermittelt. Die Steigerungsrate von 2025 bis 2030 betrug 0,173% [106]. Für das Jahr 2030 ergibt sich somit für die Teilpopulation A eine prognostizierte GKV-Zielpopulation von 35.764 (34.444 - 37.084) Patienten, während für die Teilpopulation B eine GKV-Zielpopulation von 29.644 (28.324 - 30.965) Patienten zu erwarten ist. Zusammenfassend ergibt sich für die GKV-Zielpopulation in den nächsten fünf Jahren eine leichte Wachstumsprognose.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Mirikizumab	Teilpopulation A Erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben, oder nicht mehr darauf ansprechen.	Kein Zusatznutzen	35.702 (34.384 - 37.020)
Mirikizumab	Teilpopulation B Erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen, dieses nicht vertragen haben, oder nicht mehr darauf ansprechen.	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen	29.593 (28.275 - 30.911)
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

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

Für erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr drauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, konnte für Mirikizumab keine signifikante Verbesserung hinsichtlich der für den G-BA relevanten Therapieziele gegenüber Ustekinumab gezeigt werden. Daher wird für die Teilpopulation A kein Zusatznutzen abgeleitet.

Für erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr drauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, konnte für Mirikizumab eine signifikante Verbesserung in relevanten Therapiezielen und patientenrelevanten Endpunkten gegenüber Ustekinumab gezeigt werden. Daher wird für die Teilpopulation B ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen abgeleitet.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise 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 (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem 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 beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

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

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

Zur Ermittlung der Prävalenz und Inzidenz des Morbus Crohn (Abschnitt 3.2.3) sowie der Herleitung der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.4) wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt. Darüber hinaus wurde speziell für die Herleitung der Zielpopulation eine Analyse aktueller Kassendaten durch die WIG2 GmbH durchgeführt. Die WiG2-Datenbank umfasst einen repräsentativen Datensatz von etwa 4 Millionen gesetzlich versicherten Patienten in

Deutschland. Deren Alters-, Geschlechts- und Morbiditätsstruktur spiegelt die Zusammensetzung der deutschen Gesamtbevölkerung wider. Zusätzlich wurden demografische Kennzahlen des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) und von DESTATIS verwendet. Zur Einordnung der abgeleiteten Patientenzahlen wurden zudem frühere Nutzenbewertungen und die entsprechenden Beschlüsse des G-BA berücksichtigt.

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

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Omvoh® 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Omvoh® 100/200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/in einem Fertigpen: Stand: Februar 2025; 2025.
2. Schmitt H, Neurath MF, Atreya R. Role of the IL23/IL17 Pathway in Crohn's Disease. *Front Immunol* 2021; 12:622934. doi: 10.3389/fimmu.2021.622934.
3. Sonnenberg E, Terjung B. Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen: Rasant zunehmende Therapieoptionen. *Deutsches Ärzteblatt Online* 2024. doi: 10.3238/PersGastro.2024.04.19.01.
4. Stallmach A, Weber M. Morbus Crohn [DGIM Innere Medizin] 2015:1–9. doi: 10.1007/978-3-642-54676-1_323-1.
5. Torres J, Mehandru S, Colombel J-F, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet* 2017; 389(10080):1741–55. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31711-1.
6. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, van Assche G, Lindsay JO et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis* 2017; 11(1):3–25. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw168.
7. Rubin DT, Sninsky C, Siegmund B, Sans M, Hart A, Bressler B et al. International Perspectives on Management of Inflammatory Bowel Disease: Opinion Differences and Similarities Between Patients and Physicians From the IBD GAPPS Survey. *Inflamm Bowel Dis* 2021; 27(12):1942–53. doi: 10.1093/ibd/izab006.
8. Targownik LE, Nugent Z, Singh H, Bugden S, Bernstein CN. The prevalence and predictors of opioid use in inflammatory bowel disease: a population-based analysis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109(10):1613–20. doi: 10.1038/ajg.2014.230.
9. Dubinsky MC, Delbecq L, Hunter T, Harding G, Stassek L, Moses RE et al. Validation of the bowel urgency numeric rating scale in patients with Crohn's disease: results from a mixed methods study. *Qual Life Res* 2023; 32(12):3403–15. doi: 10.1007/s11136-023-03494-y.
10. Sturm A, Atreya R, Bettenworth D, Bokemeyer B, Dignass A, Eehalt R et al. Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) (Version 4.1) – living guideline; 2024. Verfügbar unter: https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2024/03/Leitlinien_LL-MC_final_18.03.24.pdf, aufgerufen am 30.01.2025.

11. Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Loftus EV. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. *Gastroenterology* 2010; 139(4):1147–55. doi: 10.1053/j.gastro.2010.06.070.
12. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Colombel J-F, Sandborn WJ. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *American Journal of Gastroenterology* 2010; 105(2):289–97. doi: 10.1038/ajg.2009.579.
13. Veauthier B, Hornecker JR. Crohn's Disease: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician* 2018; 98(11):661–9.
14. 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. doi: 10.1038/ajg.2010.343.
15. Ott C, Schölmerich J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10(10):585–95. doi: 10.1038/nrgastro.2013.117.
16. Roda G, Chien Ng S, Kotze PG, Argollo M, Panaccione R, Spinelli A et al. Crohn's disease. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6(1):22. doi: 10.1038/s41572-020-0156-2.
17. Jang H-J, Kang B, Choe B-H. The difference in extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease for children and adults. *Transl Pediatr* 2019; 8(1):4–15. doi: 10.21037/tp.2019.01.06.
18. Kuriyama M, Kato J, Morimoto N, Fujimoto T, Okada H, Yamamoto K. Specific gastroduodenoscopic findings in Crohn's disease: Comparison with findings in patients with ulcerative colitis and gastroesophageal reflux disease. *Dig Liver Dis* 2008; 40(6):468–75. doi: 10.1016/j.dld.2008.01.008.
19. Moller FT, Andersen V, Wohlfahrt J, Jess T. Familial risk of inflammatory bowel disease: a population-based cohort study 1977-2011. *American Journal of Gastroenterology* 2015; 110(4):564–71. doi: 10.1038/ajg.2015.50.
20. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 2012; 491(7422):119–24. doi: 10.1038/nature11582.
21. Liu JZ, van Sommeren S, Huang H, Ng SC, Alberts R, Takahashi A et al. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nat Genet* 2015; 47(9):979–86. doi: 10.1038/ng.3359.
22. McGovern DPB, Kugathasan S, Cho JH. Genetics of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 2015; 149(5):1163-1176.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2015.08.001.
23. Cabré E, Domènech E. Impact of environmental and dietary factors on the course of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2012; 18(29):3814–22. doi: 10.3748/wjg.v18.i29.3814.

24. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12(4):205–17. doi: 10.1038/nrgastro.2015.34.
25. Soon IS, Molodecky NA, Rabi DM, Ghali WA, Barkema HW, Kaplan GG. The relationship between urban environment and the inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2012; 12:51. doi: 10.1186/1471-230X-12-51.
26. Ungaro R, Chang HL, Côté-Daigneault J, Mehandru S, Atreja A, Colombel J-F. Statins Associated With Decreased Risk of New Onset Inflammatory Bowel Disease. *American Journal of Gastroenterology* 2016; 111(10):1416–23. doi: 10.1038/ajg.2016.233.
27. Cholakpranee A, Ananthakrishnan AN. Environmental Hygiene and Risk of Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22(9):2191–9. doi: 10.1097/MIB.0000000000000852.
28. Benchimol EI, Mack DR, Guttman A, Nguyen GC, To T, Mojaverian N et al. Inflammatory bowel disease in immigrants to Canada and their children: a population-based cohort study. *American Journal of Gastroenterology* 2015; 110(4):553–63. doi: 10.1038/ajg.2015.52.
29. Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. *Gastroenterology* 2014; 146(6):1489–99. doi: 10.1053/j.gastro.2014.02.009.
30. Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P, Neut C, Glasser A-L, Barnich N et al. High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 127(2):412–21. doi: 10.1053/j.gastro.2004.04.061.
31. Quévraïn E, Maubert MA, Michon C, Chain F, Marquant R, Tailhades J et al. Identification of an anti-inflammatory protein from *Faecalibacterium prausnitzii*, a commensal bacterium deficient in Crohn's disease. *Gut* 2016; 65(3):415–25. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307649.
32. Wang Z, Shen J. The role of goblet cells in Crohn's disease. *Cell Biosci* 2024; 14(1):43. doi: 10.1186/s13578-024-01220-w.
33. Buisine MP, Desreumaux P, Debailleul V, Gambiez L, Geboes K, Ectors N et al. Abnormalities in mucin gene expression in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 1999; 5(1):24–32. doi: 10.1097/00054725-199902000-00004.
34. Chassaing B, Koren O, Goodrich JK, Poole AC, Srinivasan S, Ley RE et al. Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature* 2015; 519(7541):92–6. doi: 10.1038/nature14232.
35. Boltin D, Perets TT, Vilkin A, Niv Y. Mucin function in inflammatory bowel disease: an update. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47(2):106–11. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182688e73.

36. Levine B, Mizushima N, Virgin HW. Autophagy in immunity and inflammation. *Nature* 2011; 469(7330):323–35. doi: 10.1038/nature09782.
37. Benjamin JL, Sumpter R, Levine B, Hooper LV. Intestinal epithelial autophagy is essential for host defense against invasive bacteria. *Cell Host Microbe* 2013; 13(6):723–34. doi: 10.1016/j.chom.2013.05.004.
38. Söderholm JD, Olaison G, Peterson KH, Franzén LE, Lindmark T, Wirén M et al. Augmented increase in tight junction permeability by luminal stimuli in the non-inflamed ileum of Crohn's disease. *Gut* 2002; 50(3):307–13. doi: 10.1136/gut.50.3.307.
39. Zeissig S, Bürgel N, Günzel D, Richter J, Mankertz J, Wahnschaffe U et al. Changes in expression and distribution of claudin 2, 5 and 8 lead to discontinuous tight junctions and barrier dysfunction in active Crohn's disease. *Gut* 2007; 56(1):61–72. doi: 10.1136/gut.2006.094375.
40. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet* 2012; 380(9853):1590–605. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60026-9.
41. Salzman NH, Hung K, Haribhai D, Chu H, Karlsson-Sjöberg J, Amir E et al. Enteric defensins are essential regulators of intestinal microbial ecology. *Nat Immunol* 2010; 11(1):76–83. doi: 10.1038/ni.1825.
42. Kraehenbuhl JP, Neutra MR. Epithelial M cells: differentiation and function. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2000; 16:301–32. doi: 10.1146/annurev.cellbio.16.1.301.
43. Pastor-Fernández G, Mariblanca IR, Navarro MN. Decoding IL-23 Signaling Cascade for New Therapeutic Opportunities. *Cells* 2020; 9(9). doi: 10.3390/cells9092044.
44. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott IDR, Bernstein CN, Brant SR et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19 Suppl A:5A-36A. doi: 10.1155/2005/269076.
45. Eglinton TW, Barclay ML, Gearry RB, Frizelle FA. The spectrum of perianal Crohn's disease in a population-based cohort. *Dis Colon Rectum* 2012; 55(7):773–7. doi: 10.1097/DCR.0b013e31825228b0.
46. Peyrin-Biroulet L, Panés J, Sandborn WJ, Vermeire S, Danese S, Feagan BG et al. Defining Disease Severity in Inflammatory Bowel Diseases: Current and Future Directions. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14(3):348-354.e17. doi: 10.1016/j.cgh.2015.06.001.
47. Best WR, Becktel JM, Singleton JW, Kern F. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976; 70(3):439–44.
48. Best WR. Predicting the Crohn's disease activity index from the Harvey-Bradshaw Index. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12(4):304–10. doi: 10.1097/01.MIB.0000215091.77492.2a.

49. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Crohn's Disease; 2018. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-development-new-medicinal-products-treatment-crohns-disease-revision-2_en.pdf, aufgerufen am 30.01.2025.
50. Swenson A, Womack K, Quinn M, Curhan G. METHODS TO DERIVE A CROHN'S DISEASE ACTIVITY INDEX FROM ELECTRONIC HEALTH RECORDS DATA. *Inflamm Bowel Dis* 2023; 29(Supplement_1):S20-S21. doi: 10.1093/ibd/izac247.039.
51. Khanna R, Zou G, D'Haens G, Feagan BG, Sandborn WJ, Vandervoort MK et al. A retrospective analysis: the development of patient reported outcome measures for the assessment of Crohn's disease activity. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41(1):77–86. doi: 10.1111/apt.13001.
52. Peyrin-Biroulet L, Reinisch W, Colombel J-F, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Diamond R et al. Clinical disease activity, C-reactive protein normalisation and mucosal healing in Crohn's disease in the SONIC trial. *Gut* 2014; 63(1):88–95. doi: 10.1136/gutjnl-2013-304984.
53. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis* 2020; 14(1):4–22. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz180.
54. Holstiege J, Klimke K, Akmatov MK, Kohring C, Dammertz L, Bätzing J. Zi veröffentlicht Studie zu Verordnungstrends biologischer Arzneimittel bei Autoimmunerkrankungen; 2021. Verfügbar unter: <https://www.versorgungsatlas.de/presse/detail/titel/verordnungstrends-biologischer-arzneimittel-06-05-2021>, aufgerufen am 12.12.2024.
55. Holstiege J, Klimke K, Akmatov MK, Kohring C, Dammertz L, Bätzing J. Bundesweite Verordnungstrends biologischer Arzneimittel bei häufigen Autoimmunerkrankungen, 2012 bis 2018; 2021. Verfügbar unter: https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/117/VA_21-03_Bericht_Biologika_V2-2021-05-12.pdf, aufgerufen am 07.02.2025.
56. Wilson B, Lonnfors S, Hommes DW, Vermeire S, Greco M, Bell C et al. P406 A European Crohn's and ulcerative colitis patient life IMPACT survey. *Journal of Crohn's and Colitis* 2012; 6:S171. doi: 10.1016/S1873-9946(12)60425-5.
57. Häuser W, Janke K-H, Klump B, Hinz A. Anxiety and depression in patients with inflammatory bowel disease: comparisons with chronic liver disease patients and the general population. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17(2):621–32. doi: 10.1002/ibd.21346.
58. Kappelman MD, Long MD, Martin C, DeWalt DA, Kanneer PM, Chen W et al. Evaluation of the patient-reported outcomes measurement information system in a large cohort of patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12(8):1315-23.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2013.10.019.

59. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology* 2021; 160(5):1570–83. doi: 10.1053/j.gastro.2020.12.031.
60. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *American Journal of Gastroenterology* 2015; 110(9):1324–38. doi: 10.1038/ajg.2015.233.
61. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis* 2019; 13(2):144–64. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy113.
62. Sipponen T, Kolho K-L. Fecal calprotectin in diagnosis and clinical assessment of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50(1):74–80. doi: 10.3109/00365521.2014.987809.
63. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummel M, Vavricka SR, Bruegger LE et al. Fecal calprotectin correlates more closely with the Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes, and the CDAI. *American Journal of Gastroenterology* 2010; 105(1):162–9. doi: 10.1038/ajg.2009.545.
64. Khanna R, Zou G, D'Haens G, Rutgeerts P, McDonald JWD, Daperno M et al. Reliability among central readers in the evaluation of endoscopic findings from patients with Crohn's disease. *Gut* 2016; 65(7):1119–25. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308973.
65. Colombel J-F, Panaccione R, Bossuyt P, Lukas M, Baert F, Vaňásek T et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet* 2017; 390(10114):2779–89. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32641-7.
66. Malchow H, Ewe K, Brandes JW, Goebell H, Ehms H, Sommer H et al. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): Results of drug treatment. *Gastroenterology* 1984; 86(2):249–66. doi: 10.1016/0016-5085(84)90409-8.
67. Summers RW, Switz DM, Sessions JT, Beckett JM, Best WR, Kern F et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: Results of a Drug Treatment. *Gastroenterology* 1979; 77(4 Pt 2):847–69.
68. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, European Medicines Agency. Rote Hand Brief über Cibinqo (Abrocitinib), Jyseleca (Filgotinib), Olumiant (Baricitinib), Rinvoq (Upadacitinib) und Xeljanz (Tofacitinib): Aktualisierte Empfehlungen zur Minimierung der Risiken für maligne Erkrankungen, schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse, schwerwiegende Infektionen, venöse Thromboembolie und Mortalität in Zusammenhang mit der Anwendung von Janus-Kinase-Inhibitoren (JAKi).; 2023.

69. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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); Vom 18. Januar 2024; 2024.
70. Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi FA, Belaiche J. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut* 2001; 49(6):777–82. doi: 10.1136/gut.49.6.777.
71. Raine T, Danese S. Breaking Through the Therapeutic Ceiling: What Will It Take? *Gastroenterology* 2022; 162(5):1507–11. doi: 10.1053/j.gastro.2021.09.078.
72. Ding NS, Hart A, Cruz P de. Systematic review: predicting and optimising response to anti-TNF therapy in Crohn's disease - algorithm for practical management. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43(1):30–51. doi: 10.1111/apt.13445.
73. Côté-Daigneault J, Bouin M, Lahaie R, Colombel J-F, Poitras P. Biologics in inflammatory bowel disease: what are the data? *United European Gastroenterol J* 2015; 3(5):419–28. doi: 10.1177/2050640615590302.
74. Ben-Horin S, Chowers Y. Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33(9):987–95. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04612.x.
75. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2016; 375(20):1946–60. doi: 10.1056/NEJMoa1602773.
76. Vande Casteele N, Ferrante M, van Assche G, Ballet V, Compernelle G, van Steen K et al. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2015; 148(7):1320-9.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2015.02.031.
77. Ungar B, Engel T, Yablecovitch D, Lahat A, Lang A, Avidan B et al. Prospective Observational Evaluation of Time-Dependency of Adalimumab Immunogenicity and Drug Concentrations: The POETIC Study. *American Journal of Gastroenterology* 2018; 113(6):890–8. doi: 10.1038/s41395-018-0073-0.
78. Brandes A, Groth A, Gottschalk F, Wilke T, Ratsch BA, Orzechowski H-D et al. Behandlung und Kosten von Patienten mit CED in Deutschland. *Z Gastroenterol* 2019; 57(7):843–51. doi: 10.1055/a-0903-2938.
79. Einarson TR, Bereza BG, Ying Lee X, Lelli F. Dose escalation of biologics in Crohn's disease: critical review of observational studies. *Curr Med Res Opin* 2017; 33(8):1433–49. doi: 10.1080/03007995.2017.1335001.
80. Gordon JP, McEwan PC, Maguire A, Sugrue DM, Puelles J. Characterizing unmet medical need and the potential role of new biologic treatment options in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease: a systematic review and clinician surveys. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27(7):804–12. doi: 10.1097/MEG.0000000000000378.

81. Tan ZY, Bealgey KW, Fang Y, Gong YM, Bao S. Interleukin-23: immunological roles and clinical implications. *Int J Biochem Cell Biol* 2009; 41(4):733–5. doi: 10.1016/j.biocel.2008.04.027.
82. Kamada N, Hisamatsu T, Okamoto S, Chinen H, Kobayashi T, Sato T et al. Unique CD14 intestinal macrophages contribute to the pathogenesis of Crohn disease via IL-23/IFN-gamma axis. *J Clin Invest* 2008; 118(6):2269–80. doi: 10.1172/JCI34610.
83. Ferrante M, D'Haens G, Jairath V, Danese S, Chen M, Ghosh S et al. Efficacy and safety of mirikizumab in patients with moderately-to-severely active Crohn's disease: a phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled and active-controlled, treat-through study. *Lancet* 2024; 404(10470):2423–36. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01762-8.
84. Barnes EL, Sands BE, D'Haens G, Hisamatsu T, Kelly CR, Lu N et al. P031 Long-Term Efficacy and Safety of Mirikizumab Following 104 Weeks of Continuous Treatment for Crohn's Disease: Results From the VIVID-2 Open-Label Extension Study; 2025, aufgerufen am 03.03.2025.
85. Georgiadou E, Fanter L, Brandes A, Ratsch BA, Friedel H, Dignass A. Perianale Fisteln bei erwachsenen Morbus Crohn Patienten in Deutschland – eine retrospektive Querschnittsstudie mit Abrechnungsdaten von Krankenkassen. *Z Gastroenterol* 2019; 57(5):574–83. doi: 10.1055/a-0857-0778.
86. Riemekasten G, Schmelz R, Schäkel K, Thaci D, Schreiber S, Röcken M et al. Epidemiologische Daten und medizinische Versorgungssituation von Patienten mit chronischen Entzündungserkrankungen in Deutschland: Real-World-Evidenz zu Prävalenz, Erkrankungskombinationen, Versorgung. *Z Rheumatol* 2024; 83(7):578–86. doi: 10.1007/s00393-023-01459-7.
87. Akmatov MK, Holstiege J, Dammertz L, Kohring C, Müller D. Entwicklung der Prävalenz diagnostizierter Autoimmunerkrankungen im Zeitraum 2012–2022; 2024. Verfügbar unter: https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/147/VA-24-05-Prav-Autoimmunerkrankungen_final.pdf, aufgerufen am 12.12.2024.
88. Weylandt KH, Wiese A, Jung A, Schmöcker C, Baumgart DC, Turowski F et al. Administrative Prävalenz und medikamentöse Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen 2012–2020. *Deutsches Ärzteblatt* 2024; 121(25):847–8. doi: 10.3238/arztebl.m2024.0138.
89. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) Risankizumab (Neues Anwendungsgebiet: Morbus Crohn, vorbehandelt): Vom 15. Juni 2023; 2023.
90. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Risankizumab (Morbus Crohn): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; 2023.

- Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6325/2023-01-01_Nutzenbewertung-IQWiG-Risankizumab_D-892.pdf, aufgerufen am 30.01.2025.
91. Farrag K, Ulrich-Rückert S, Schulz F, Saeed A, Blumenstein I. Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen: Status quo und was die Zukunft bringen kann. Deutsches Ärzteblatt 2023; 120(27-28):A1219-23.
 92. ImmunoRegister gUG. CEDUR; 2023. Verfügbar unter: <https://immunoregister.de/cedur/>, aufgerufen am 12.12.2024.
 93. Stallmach A, Häuser W, L'hoest H, Marschall U. Die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa: Herausforderungen an die Versorgung: BARMER GEK Gesundheitswesen aktuell 2012; 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>, aufgerufen am 12.12.2024.
 94. Manthey CF, Reher D, Huber S. Was ist gesichert in der Therapie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen. Internist (Berl) 2021; 62(12):1269–79. doi: 10.1007/s00108-021-01207-6.
 95. 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. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0.
 96. Ott C, Obermeier F, Thieler S, Kemptner D, Bauer A, Schölmerich J et al. The incidence of inflammatory bowel disease in a rural region of Southern Germany: a prospective population-based study. Eur J Gastroenterol Hepatol 2008; 20(9):917–23. doi: 10.1097/MEG.0b013e3282f97b33.
 97. Deutsche Herzstiftung. 34. Deutscher Herzbericht: Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie, Herzchirurgie und Kinderherzmedizin in Deutschland; 2024. Verfügbar unter: <https://epaper.herzstiftung.de/epaper/ausgabe.pdf>, aufgerufen am 07.02.2025.
 98. European Medicines Agency (EMA). Remicade (Infliximab). An overview of Remicade and why it is authorised in the EU; 2018. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/remicade-epar-summary-public_en.pdf, aufgerufen am 07.02.2025.
 99. European Medicines Agency (EMA). Imraldi | European Medicines Agency (EMA); 2024. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imraldi>, aufgerufen am 04.11.2024.
 100. European Medicines Agency (EMA). Humira | European Medicines Agency (EMA); 2024. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/humira>, aufgerufen am 04.11.2024.
 101. European Commission. Union Register of medicinal products for human use. Product information: Entyvio; 2025. Verfügbar unter:

- <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h923.htm>, aufgerufen am 05.02.2025.
102. European Commission. Union Register of medicinal products for human use. Product information: Stelara; 2024. Verfügbar unter: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h494.htm>, aufgerufen am 05.02.2025.
103. European Medicines Agency (EMA). Skyrizi | European Medicines Agency (EMA); 2025. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/skyrizi>, aufgerufen am 04.11.2024.
104. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand: Bevölkerung nach Altersgruppen 2011 bis 2023 in Prozent Deutschland; 2024. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/bevoelkerung-altersgruppen-deutschland.html>, aufgerufen am 12.12.2024.
105. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; 2024. Verfügbar unter: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte>, aufgerufen am 12.12.2024.
106. Eli Lilly and Company. Exceltabelle zur Herleitung der Patientenzahl und Ergebnisse der Routinedatenanalyse; 2025, aufgerufen am 05.02.2025.
107. Drösler S, Garbe E, Hasford J, Schubert I, Ulrich V, van de Ven W et al. Sondergutachten zu den Wirkungen des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs: erstellt durch den Wissenschaftlichen Beirat zur Weiterentwicklung des Risikostrukturausgleichs im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit; 2017.
108. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre; 2024. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/statistic/12421/table/12421-0002/search/s/YmV2JUMzJUI2bGtlnVuZ3N2b3JhdXNiZXJlY2hudW5n>, aufgerufen am 20.12.2024.
109. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) Risankizumab (Neues Anwendungsgebiet: Morbus Crohn, vorbehandelt): Vom 15. Juni 2023; 2023.
110. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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: Morbus Crohn, vorbehandelt): Vom 19. Oktober 2023; 2023.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

Einleitende Erläuterung zum Abschnitt 3.3

Morbus Crohn bezeichnet eine CED, für die bislang noch keine Heilung möglich ist. Das Therapieziel bei der Behandlung von Morbus Crohn ist die Linderung der Symptome, die Verbesserung der Lebensqualität sowie die Steroidfreiheit der Patienten. Dies umfasst die Reduktion der Entzündung, die Erhaltung der Remission und die Vermeidung von Komplikationen. Die Therapie des Morbus Crohn mit fortgeschrittenen Therapieoptionen erfolgt in der Regel kontinuierlich. Aufgrund dessen werden für Mirikizumab und die ZVT (Adalimumab, Infliximab, Risankizumab, Ustekinumab, und Vedolizumab) keine maximalen Anwendungsdauern definiert. Um die Therapiekosten pro Jahr und pro Patient zu vergleichen, wird nachfolgend eine Behandlungsdauer in der Erhaltungstherapie von einem Jahr herangezogen. Die Behandlung mit Mirikizumab sowie mit allen Arzneimitteln der ZVT erfordert in der Zielpopulation zu Beginn der Behandlung eine Induktionsphase. Da es sich bei Morbus Crohn allerdings um eine chronische Erkrankung handelt, die einer kontinuierlichen Therapie bedarf, erfolgt gemäß Spruchpraxis des G-BA [1–4] in Abschnitt 0 lediglich die Darstellung der Erhaltungstherapie.

Trotz der derzeit verfügbaren Medikamente zur Behandlung von Morbus Crohn bleibt der Bedarf an neuen Therapieoptionen hoch, da primäres und sekundäres Therapieversagen sowie Kontraindikationen – etwa bei Patienten mit Herzinsuffizienz unter TNF- α -Antagonisten (z.B. Adalimumab, Infliximab) – häufig auftreten. Im Versorgungsalltag zeigen sich hohe Raten eines Nicht-Ansprechens oder eines Wirkverlusts der Morbus Crohn Therapie [5]. Ding et al. berichten, dass in Patienten, die mit einem TNF- α -Antagonisten (Adalimumab, Infliximab oder Certolizumab) behandelt wurden, ca. 13-40% ein primäres Nicht-Ansprechen erleben. Trotz einer Therapieintensivierung erleben ca. 23-46% der Patienten ein sekundäres Nicht-Ansprechen [5]. Wegen der teilweise geringen primären Ansprechraten werden die Dosierungen bzw. die Dosisfrequenz (Therapieintensivierung) oft frühzeitig angepasst. Bei ähnlichen Erkrankungen, wie beispielsweise CU, erlebt ebenfalls ein signifikanter Anteil an Patienten bereits nach wenigen Monaten ein unzureichendes Ansprechen und benötigt daher zu einem frühen Zeitpunkt eine Therapieintensivierung [6]. Analog des Mirikizumab Verfahrens in der Indikation CU sieht der G-BA bei primärem oder sekundärem Versagen (nicht-Ansprechen bzw. Wirkverlust der Therapie) einer vorherigen TNF- α -Antagonisten-Therapie zuerst eine

Therapieintensivierung, bevor ein Therapiewechsel in Betracht gezogen wird. Ein Wechsel auf einen alternativen TNF- α -Antagonisten wird lediglich bei sekundärem Versagen empfohlen [7]. Die frühzeitigen Therapieintensivierungen betreffen dabei nicht nur Biologika-naive, sondern auch Biologika-erfahrene Patienten [8, 9].

Szenarien und Gegebenheiten, unter denen die Therapie mit dem jeweiligen Wirkstoff angepasst oder unter- bzw. abgebrochen werden sollte, sind in den jeweiligen Fachinformationen der ZVT dargelegt. Die Fachinformationen der Wirkstoffe beschreiben u.a. eine Therapieintensivierung während der Erhaltungstherapie⁷. Die Relevanz der Therapieintensivierung zeigt sich auch in der Literatur: Einarsen et al. haben eine deskriptive Zusammenfassung über Therapieintensivierungen in europäischen Morbus Crohn-Patienten, welche mit Adalimumab, Infliximab oder Vedolizumab behandelt wurden, durchgeführt. So haben durchschnittlich 30% der Patienten, die mit einem Biologikum behandelt wurden, eine Therapieintensivierung benötigt. Die mediane Zeit bis zur Therapieintensivierung betrug 6,7 Monate. Außerdem wurde festgestellt, dass die Therapieintensivierungsraten je nach Behandlungslinie steigen. 19% der Patienten mit Erstlinientherapie benötigten eine Therapieintensivierung, während 37% der Zweitlinie und 41% der Drittlinie diese benötigten. Die mediane Zeit zum Verlust des Ansprechens betrug 12 Monate [10]. Vergleichbare deutsche Daten liefert die hier vorgelegte retrospektive GKV-Routinedatenanalyse zur Therapieintensivierung der WIG2 GmbH.

In der retrospektiven GKV-Routinedatenanalyse zur Therapieintensivierung zeigte sich, dass bei 37,9% der Patienten, die einen Therapiewechsel vollzogen, ein Wechsel zwischen TNF- α -Antagonisten stattfand. Darüber hinaus ergab die Analyse, dass etwa 4% der Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die bereits mit einem Biologikum behandelt wurden, inadäquat therapiert waren (siehe Abschnitt 3.2.3.2). Die frühe und hohe Therapieintensivierung in der Versorgungsrealität führt bei ausschließlicher Betrachtung der Kosten der minimalen Erhaltungsdosis zu einer Unterschätzung der für die GKV tatsächlich anfallenden Kosten für die ZVT. Die Unterschätzung dieser Kosten wird durch die Analyse von Panaccione et al. weiter verdeutlicht. In ihrer systematischen Übersichtsarbeit untersuchten sie die Muster der Therapieintensivierung bei fortgeschrittenen Behandlungsmethoden, einschließlich der Behandlung von Morbus Crohn. Die Ergebnisse zeigen, dass in der klinischen Praxis häufig Therapieintensivierungen vorgenommen werden, die über die in der Fachinformation vorgesehenen hinausgehen [9]. Diese Abweichungen von den zugelassenen Therapieempfehlungen führen letztlich zu höheren Ausgaben für die GKV und einer Verdeutlichung der Unterschätzung der für die GKV tatsächlich anfallenden Kosten für die ZVT.

Vorliegend wurden daher, analog zum Risankizumab Verfahren in der Indikation CU [11], ebenfalls die resultierenden Verbräuche der Arzneimittel aus den Fachinformationen

⁷ Da es sich bei Morbus Crohn um eine chronische Erkrankung handelt, die einer kontinuierlichen Therapie bedarf, erfolgt gemäß Spruchpraxis des G-BA [1–4] in Abschnitt 0 lediglich die Darstellung der Erhaltungstherapie. Eine Betrachtung von Therapieintensivierungen während der Induktionsphase ist somit nicht Gegenstand der nachfolgenden Ausführungen.

entsprechenden Therapieintensivierungen während der Erhaltungstherapie und den damit verbundenen Kosten dargestellt. Darüber hinaus werden Versorgungsdaten zu den Häufigkeiten von Therapieintensivierungen präsentiert.

3.3.1 Retrospektive GKV-Routinedatenanalyse zur Therapieintensivierung

3.3.1.1 Methoden

3.3.1.1.1 Datenbank

Zur Analyse von Therapieintensivierungen während der Erhaltungstherapiephase wurde eine retrospektive Analyse von GKV-Routinedaten mithilfe der bereits oben erwähnten WIG2-Datenbank (siehe Abschnitt 3.2.3.2) durchgeführt. Die WIG2-Datenbank enthält anonymisierte Gesundheitsdaten von ca. 4 Millionen gesetzlich Versicherten in Deutschland, die bezüglich Alter, Geschlecht und Morbidität adjustiert sind, um repräsentativ für die deutsche GKV-Bevölkerung zu sein.

3.3.1.1.2 Studiendesign

Zur Quantifizierung des Anteils an Patienten mit Therapieintensivierung bei Biologika, bei denen laut Fachinformation eine Therapieintensivierung vorgesehen ist (Adalimumab s.c., Infliximab i.v., Ustekinumab s.c. und Vedolizumab i.v.), wurden Daten aus den Jahren 2017 bis 2022 in der WIG2-Datenbank betrachtet. Dabei dienten die Jahre 2017 bis 2020 als Baselineperiode und die Jahre 2020-2022 als möglicher Analysezeitraum für die Induktions- und Erhaltungsphasen. Eine Abgrenzung zwischen der Induktions- und Erhaltungsphase ist essenziell, um eine Überschätzung der Erhaltungsdosis zu vermeiden (Studiendesign siehe Abbildung 4).

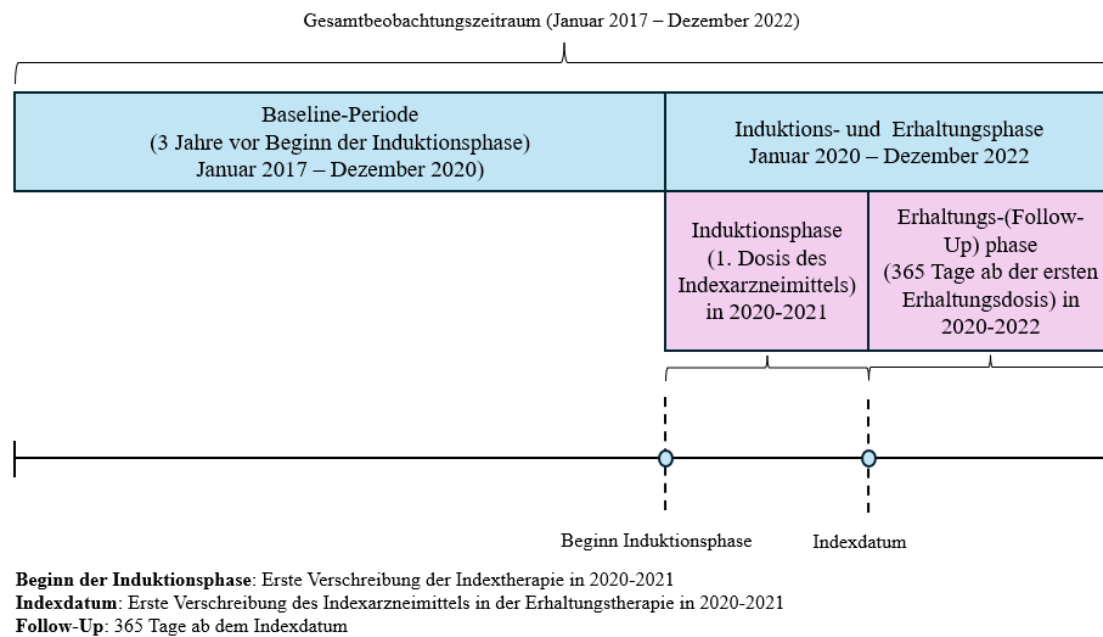


Abbildung 4: Studiendesign der retrospektiven GKV-Routinedatenanalyse zur Therapieintensivierung zur Abbildung der Häufigkeit von Therapieintensivierungen während der Erhaltungstherapie

Die Patienten wurden retrospektiv anhand der Diagnose (basierend auf ICD-10-GM Codes) und Arzneimittelcodes (basierend auf ATC-Codes) in Kombination mit dem Datum der Diagnose und der Verschreibung identifiziert.

Definition Induktionsphase:

Die Induktionsphase wird unter anderem durch eine für jedes Indexarzneimittel spezifischen fachinformationskonformen Dosierungsschwellenwert beschrieben. Der Dosierungsschwellenwert ist wie folgt definiert (X_1 =verschriebene Packung; V =Wirkstärke; Z =Schwellenwert für das jeweilige Indexarzneimittel, inkl. einer Dosis in mg und einem Zeitraum, in welchem der Schwellenwert erreicht werden musste (siehe Definition in Tabelle 3-12)):

- Wenn $X_1 \cdot V_1 \geq \text{Schwellenwert } Z$, wobei sich die Zahl auf die Anzahl und Reihenfolge der verschriebenen Dosen bezieht, dann gilt die Induktionsphase als abgeschlossen und die nächste (zweite) Verschreibung wird als Beginn der Erhaltungstherapie definiert.
- Wenn die erste verschriebene Packung der Indextherapie X_1 einer Wirkstärke V_1 zugeordnet ist und $X_1 \cdot V_1 < \text{Schwellenwert } Z$ ist, dann ist die Induktionsphase noch nicht beendet, und die nächste (zweite) Verschreibung gilt als Fortsetzung der Induktionsphase.

- Wenn die zweite Verschreibung 2 Packungseinheiten umfasst und eine Wirkstärke von $X_12 \cdot V_2$ hat, und diese mit der Packungseinheit und Wirkstärke der ersten Verschreibung $(X_12 \cdot V_2) + (X_11 \cdot V_1) \geq$ Schwellenwert Z ist, dann wird die Induktionsphase als beendet betrachtet. Die nächste (dritte) Verschreibung des Indexarzneimittels wird dann als Beginn der Erhaltungstherapie (Indextag) definiert. Sofern jedoch der Schwellenwert Z nach zwei Verschreibungen nicht erreicht wurde,
- und eine dritte Verschreibung erforderlich ist, gilt Folgendes: Wenn $(X_13 \cdot V_3) + (X_12 \cdot V_2) + (X_11 \cdot V_1) \geq$ Schwellenwert Z, dann gilt die Erhaltungsphase als abgeschlossen und die folgende (vierte) Verschreibung wird als Beginn der Erhaltungstherapie (Indextag) definiert.
- Wenn der Schwellenwert Z jedoch nach drei Verschreibungen nicht erreicht werden konnte oder wenn die Induktionsphase den in Tabelle 3-12 angegebenen Zeitraum überschreitet (je nachdem, was zuerst eintritt), dann gilt die Induktionsphase als unvollständig und der Patient wird nicht in die Analyse der Erhaltungsphase eingeschlossen.

Aufgrund der unterschiedlichen Induktionsphasen bzw. Angaben laut Fachinformation wird außerdem folgendes beachtet:

- Infliximab: Aufgrund von körpergewichtsbasierter Dosierung muss auch die Dauer der Induktionsphase berücksichtigt werden (5 mg/kg Körpergewicht in Woche 0 und Woche 2)
- Adalimumab: Aufgrund einer möglichen Therapieintensivierung muss auch die Dauer in der Induktionsphase berücksichtigt werden (120 mg oder 240 mg in der Induktionsphase)
- Vedolizumab: Patienten, die das Arzneimittel weiterhin intravenös erhielten, hatten eine längere Induktionsphase und eine höhere Dosis als Patienten, die in der Erhaltungsphase auf eine subkutane Verabreichung umgestellt wurden (900 mg vs. 600 mg)
- Ustekinumab: Laut Fachinformation beginnt die Induktionsphase mit einer intravenösen Gabe (kleinste empfohlene Dosis sind 260 mg), danach beginnt die Erhaltungsphase mit subkutaner Gabe. Die Induktionsphase gilt demnach als abgeschlossen, wenn die erste Dosis subkutan verabreicht wurde.

Definition Erhaltungsphase

Patienten, die die Induktionsphase abgeschlossen haben:

- Die erste Verschreibung nach der Induktionsphase wird zur Bestimmung des Beginns der Erhaltungsphase herangezogen und ist als Indexverschreibung oder Indextag definiert

Für die Dosisberechnungen werden nur folgende Patienten berücksichtigt:

- Patienten, mit einem kontinuierlichen Follow-Up von mindestens 365 Tagen nach der ersten Verschreibung der Erhaltungstherapie mit dem Indexarzneimittel, oder
- Patienten mit mindestens einer Verschreibung einer Erhaltungsdosis, mit einer Verschreibungslücke von 180 Tagen und ohne eine weitere Verschreibung innerhalb der 365 Tage der Follow-Up Periode. Dies deutet darauf hin, dass eine Therapie gestoppt wurde. Die Behandlungsdauer wird mit einer patientenindividuellen Dosierung berechnet (siehe Abschnitt 3.3.1.1.5.1), oder
- Wenn eine neue Verschreibung eines Indexarzneimittels eingereicht wurde, gilt dies als das Ende der ersten Indextherapie der Erhaltungsphase, oder
- Wenn der Patient verstorben ist, zählt dieser Tag als letzter Tag der Erhaltungstherapie

Um den Beginn der Induktionsphase zu identifizieren, wird die erste Verschreibung der Induktionstherapie in dem Zeitraum zwischen dem 01.01.2020 und dem 31.12.2021 herangezogen. Als Baseline werden die drei Jahre vor dem Indexdatum betrachtet, um sicherzustellen, dass es sich um einen neuen Beginn dieser Indextherapie handelt. Die Induktionsphase endet mit dem Erreichen eines Dosierungsschwellenwertes des jeweiligen Indexarzneimittels (basierend auf den Angaben der Fachinformation). Die Erhaltungsphase bzw. Follow-Up Periode beginnt dann mit der ersten Erhaltungsdosis (Indextag) und dauert bis zu 365 Tage. Die generierten Daten der Follow-Up Periode (Erhaltungsphase) werden herangezogen, um die primären Studienziele darzustellen.

3.3.1.1.3 Studienpopulation

Da der Schweregrad des Morbus Crohn in den GKV-Routinedaten nicht ausreichend dokumentiert ist und bei Verschreibungen nicht klar differenziert werden kann, für welche Indikation eine spezifische Verschreibung erfolgte, wurden verschiedene Kriterien herangezogen, um den Schweregrad des Morbus Crohn und eine Abgrenzung zur CU möglichst adäquat zu operationalisieren. Die Patienten wurden retrospektiv anhand von Diagnosedaten (ICD-10-GM-Codes) und Arzneimittelcodes (ATC-Klassifikation) in Verbindung mit Diagnosedatum und Arzneimittelverordnungen identifiziert. Dabei galten die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien:

Einschlusskriterien:

- Mindestens 18 Jahre oder älter
- Durchgehende Versicherungszeit vom 1. Januar des jeweiligen Analysejahres bis zum 31. Dezember oder dem Todesdatum im jeweiligen Analysejahr
- Durchgehende Versicherungszeit von mindestens drei Jahren vor dem jeweiligen Analysejahr (Baseline-Periode)

- Mindestens zwei verifizierte ambulante Morbus Crohn-Diagnosen oder stationäre Morbus Crohn-Nebendiagnosen (ICD-10-GM-Code K50*) in zwei Quartalen des Beobachtungszeitraums oder eine stationäre Morbus Crohn-Hauptdiagnose im jeweiligen Kalenderjahr (M2Q-Kriterium)
- Mindestens eine Verschreibung eines Biologikums (siehe Tabelle 3-5) im selben Quartal wie mindestens eine ICD-10-GM-Code K50* Diagnose

Ausschlusskriterien:

- Mindestens eine verifizierte ambulante oder stationäre CU-Diagnose (ICD-10-GM-Code K51*) in der Baseline-Periode oder im jeweiligen Analysejahr (Ausnahme: Patienten, die lediglich in einem Quartal vor der Morbus Crohn-Erstdiagnose eine CU-Diagnose hatten, wurden in die Analyse eingeschlossen)
- Für die jeweiligen Indexarzneimittelberechnungen wurden nur neue Patienten mit dem jeweiligen Arzneimittel einbezogen, um tägliche Dosen und Therapieintensivierungen akkurat einzuschätzen, d.h. es darf keine Verschreibung des Indexarzneimittels in der Baseline-Periode vorliegen

Um zu beurteilen, ob das jeweilige Indexarzneimittel zuvor eingenommen wurde, wurde die dreijährige Baseline-Periode herangezogen. Die Dosisberechnung basiert auf einer maximalen Dauer der Erhaltungsphase von 365 Tagen.

3.3.1.1.4 Variablen, Falldefinitionen, Endpunkte

Morbus Crohn-Patienten wurden über die in Tabelle 3-4 angegebenen ICD-10-GM Codes identifiziert. Um Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn zu identifizieren, wurden die in Tabelle 3-5 angegebenen ATC-Codes (und sofern verfügbar OPS-Codes) untersucht. Die Behandlung von Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn wird basierend auf den ausgewählten Arzneimitteln (siehe Tabelle 3-5) analysiert. Arzneimittelverschreibungen werden nur berücksichtigt, wenn im selben Quartal eine Morbus Crohn-Diagnose vorliegt. Grundsätzlich werden nur Packungen berücksichtigt, die für eine Behandlung von Morbus Crohn zugelassen sind, so werden z.B. Packungen von Adalimumab 20 mg oder Ustekinumab 45 mg ausgeschlossen.

Alle Indexarzneimittel (siehe Tabelle 3-5) weisen eine Induktionsphase und eine anschließende Erhaltungsphase auf. In der Studie wurde ein Schwellenwert definiert, welcher erreicht werden musste, um die Induktionsphase als abgeschlossen zu betrachten und damit den Beginn der Erhaltungsphase zu bestimmen. Außerdem musste jener Schwellenwert in einem bestimmten Zeitraum erreicht werden, wobei zusätzliche Zeit für Verzögerungen wie Urlaub oder Feiertage berücksichtigt werden musste (siehe Tabelle 3-12). Das ist von großer Relevanz, um die Dosierungen und jegliche Therapieintensivierungen oder -deeskalationen in der Erhaltungsphase zu berechnen.

Für Dosisberechnungen in Abhängigkeit vom Körpergewicht wurde das durchschnittliche Körpergewicht von Frauen und Männern in Deutschland (69,2 kg bzw. 85,8 kg) zugrunde

gelegt. Für Ustekinumab, dass nur einmal gewichtsbasiert in der Induktionsphase verabreicht wird, ist es nicht notwendig mit einem durchschnittlichen Körpergewicht zu arbeiten. Die Analyse der Erhaltungstherapiedosierung für Ustekinumab beginnt mit der ersten subkutanen Gabe. Zusätzlich wurde vorausgesetzt, dass die Mindestmenge der Induktionsdosis (260 mg) gegeben wurde.

Tabelle 3-12: Induktionstherapie-Dosierungsschwellenwerte der Indextherapien

Indexarzneimittel	Dosierung der Induktionsphase (gemäß Fachinformation)	Induktionsschwellenwert ^a	Maximale Zeitspanne, in welcher der Induktionsschwellenwert erreicht werden musste
Adalimumab	80 mg s.c. x1 (Woche 0), 40 mg s.c. x1 (Woche 2) Induktionsschema 1: 120 mg/Induktion (<3 Wochen) 160 mg s.c. x1 (Woche 0 / 4x 40 mg/ pro Tag oder 2x 40 mg an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) 80 mg s.c. x1 (Woche 2) Induktionsschema 2: 240 mg/ Induktion (<3 Woche)	120 mg s.c.	8 Wochen nach erster Induktionsdosis
Infliximab	5 mg/kg Körpergewicht i.v. (Woche 0, Woche 2)	692 mg i.v. (weiblich) 858 mg i.v. (männlich)	12 Wochen nach erster Induktionsdosis
Ustekinumab	Einmalige gewichtsbasierte Dosierung: <55 kg: 260 mg (2 DSF) >55 kg bis <85 kg: 390 mg (3 DSF) >85 kg: 520 mg (4 DSF)	260 mg i.v. ^b	Nicht zutreffend, da die Induktionsphase aus einer Dosis besteht
Vedolizumab	300 mg i.v. x2 (Woche 0, 2; sofern nur von subkutanen Anwendungen gefolgt) Ansonsten: 300 mg i.v. x3 (Woche 0, 2, 6)	600 mg i.v. sofern nur von subkutanen Anwendungen gefolgt Ansonsten: 900 mg i.v.	12 Wochen nach erster Induktionsdosis
DSF: Durchstechflasche; i.v.: Intravenös; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; s.c.: Subkutan a: sofern zutreffend, auf durchschnittlichem Gewicht basierend b: die Behandlung wird mit einer einmaligen gewichtsabhängigen intravenös applizierten Dosis initiiert (die niedrigste empfohlene Dosis sind 260 mg). Die erste subkutane Verschreibung entspricht dem Beginn der Erhaltungstherapie			

Tabelle 3-13: Erhaltungsschwellenwerte der Indexarzneimittel

Indexarzneimittel	Minimum/Maximum in-label DDD Erhaltungsdosis
Adalimumab	2,86 – 5,72 mg/Tag s.c.
Infliximab	6,16 – 12,32 mg/Tag i.v. (weiblich) 7,64 – 15,28 mg/Tag i.v. (männlich)
Ustekinumab	1,06 – 1,60 mg/Tag s.c.
Vedolizumab	5,34 – 10,68 mg/Tag i.v.
DDD: Definierte Tagesdosis; i.v.: Intravenös; mg: Milligramm; s.c.: Subkutan	

3.3.1.1.5 Statistische Methoden

3.3.1.1.5.1 Analyse von Induktions- und Erhaltungsphase

Induktionsphase:

Wird der Dosierungsschwellenwert für die Induktionsphase nicht erreicht, gilt die Induktionsphase als nicht abgeschlossen und der Patient wird nicht in die Analyse der Häufigkeit von Therapieintensivierungen in der Erhaltungsphase eingeschlossen.

Erhaltungsphase:

Die minimalen und maximalen, regulären Dosierungen gemäß Fachinformation wurden angegeben und mit den berechneten Dosierungen verglichen, um die Anzahl der Patienten zu ermitteln, deren Dosierung gemäß Fachinformation intensiviert wurde (fachinformationskonforme Intensivierung). Die Verordnungen müssen innerhalb des minimalen Follow-Up-Zeitraum liegen, um für die Berechnung berücksichtigt zu werden (siehe Definition der Erhaltungsphase).

- Berechnung der Behandlungstage, Anzahl an Tagen zwischen der ersten und letzten Verschreibung in der Erhaltungsphase, berechnet aus der ersten und der letzten Verschreibung ($=X_2$)
 - X_2 = das Datum der ersten Verschreibung der Indextherapie subtrahiert von dem Datum der letzten Verschreibung der Indextherapie (beide in der Erhaltungsphase)
- Berechnung der Wirkstoffmengen pro Verschreibung ($=Y$)
 - Y = die Summe der verschriebenen Wirkstoffmenge von der ersten Verschreibung bis zur letzten Verschreibung des Indexarzneimittels in der Erhaltungstherapie, dividiert durch die Anzahl an Tagen, die diese Verschreibung abdeckt
- Berechnung der verschriebenen Dosierungen pro Behandlungstag ($=PDD$)
 - $PDD = Y$ dividiert durch X in mg pro Behandlungstag

- Berechnung der letzten verordneten Packungsreichweite in Tagen (=Z)
 - Z = Wirkstoffgehalt der letzten verschriebenen Packung der Indextherapie in mg dividiert durch PDD (Packungsreichweite)
- Berechnung der Behandlungsdauer, also die Gesamtdauer der Erhaltungstherapie mit dem Indexarzneimittel (=T)
 - T = X₂ addiert zu Z für jene Patienten, die keine weitere Indexarzneimittelverschreibung für mindestens 180 Tage haben
 - Die Behandlungsdauer dieser Analyse ist auf 365 Tage beschränkt. Für Patienten, die versterben oder ihre Morbus Crohn-Therapie wechseln, werden die Behandlungstage folgendermaßen berechnet: X addiert zu den Tagen ab der letzten Verschreibung bis zum Tod oder Therapiewechsel

3.3.1.1.5.2 Berechnung der Dosierungen

Beschreibung der Patienten, die eine Erhaltungstherapie bekommen.

Die Anzahl an Patienten, die die Induktionsphase abgeschlossen haben und mindestens zwei Verschreibungen im Rahmen der Erhaltungsphase bekommen haben und die während ihres individuellen Behandlungszeitraums mit einer durchschnittlichen Dosierung von $x > \text{maximale Erhaltungsdosis}$, therapiert wurden.

Durchschnittlich verschriebene Tagesdosis (Mean PDD) wird nach Behandlungstagen gewichtet und mit der folgenden Formel berechnet:

$$\text{Mean PDD} = \frac{\sum Y_p \cdot X_p}{\sum X_p}$$

Y_p = Erhaltungsdosis während der individuellen Behandlungsdauer des Patienten p

X_p = Anzahl Tage der individuellen Behandlungsdauer des Patienten p

Außerdem wird für alle Indexarzneimittel der mittlere PDD für Patienten berechnet, die für mindestens 365 Tage therapiert wurden.

Therapieintensivierung

Relative Häufigkeiten der Patienten mit Therapieintensivierungen werden berechnet. Eine Therapieintensivierung ist jeweils in Abhängigkeit des Indexarzneimittels definiert (siehe Tabelle 3-12 und Tabelle 3-13).

3.3.1.1.6 Ergebnisse

Die Ergebnisse zu Patienten mit Therapieintensivierungen werden in Tabelle 3-14 dargestellt.

Tabelle 3-14: Anteil an Patienten, die mehr als die minimale Erhaltungsdosis erhalten haben

Indexarzneimittel	Anteil an Patienten, die mehr als die minimale Erhaltungsdosis erhalten haben in %
Adalimumab s.c.	51,57
Infliximab i.v.	67,44
Ustekinumab s.c.	88,14
Vedolizumab i.v.	68,92
i.v.: Intravenös; s.c.: Subkutan	

Die Limitationen der retrospektiven GKV-Routinedatenanalyse zur Therapieintensivierung entsprechen den Limitationen der oben dargestellten retrospektiven GKV-Routinedatenanalyse zu den Patientenzahlen und können dem Abschnitt 3.2.3.2.3 entnommen werden.

3.3.2 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. 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 beziehungsweise 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, zum Beispiel 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, zum Beispiel 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, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen

Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Behandlungs-modus ^a	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Mirikizumab s.c.	Gesamte Zielpopulation	s.c. alle 4 Wochen kontinuierlich (300 mg)	13,0	1	13,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Adalimumab s.c.	Gesamte Zielpopulation	s.c. alle 2 Wochen kontinuierlich (40 mg-80 mg) ^b oder s.c. jede Woche kontinuierlich (40 mg) ^b	26,1-52,1	1	26,1-52,1
Infliximab i.v.	Gesamte Zielpopulation	i.v. alle 8 Wochen kontinuierlich (5-10 mg/kg) ^c	6,5	1	6,5
Infliximab s.c.	Gesamte Zielpopulation	s.c. alle 2 Wochen kontinuierlich (120 mg)	26,1	1	26,1
Risankizumab s.c.	Gesamte Zielpopulation	s.c. alle 8 Wochen kontinuierlich (360 mg)	6,5	1	6,5

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Behandlungs-modus ^a	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Ustekinumab s.c.	Gesamte Zielpopulation	s.c. alle 12 Wochen kontinuierlich (90 mg) oder s.c. alle 8 Wochen kontinuierlich (90 mg) ^d	4,3-6,5	1	4,3-6,5
Vedolizumab i.v.	Gesamte Zielpopulation	i.v. alle 8 Wochen kontinuierlich (300 mg) oder i.v. alle 4 Wochen kontinuierlich (300 mg) ^e	6,5-13	1	6,5-13
Vedolizumab s.c.	Gesamte Zielpopulation	s.c. alle 2 Wochen kontinuierlich (108 mg)	26,1	1	26,1

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

i.v.: Intravenös; mg: Milligramm; s.c.: Subkutan

a: Da es sich bei Morbus Crohn um eine chronische Erkrankung handelt, die einer kontinuierlichen Therapie bedarf, erfolgt gemäß Spruchpraxis des G-BA [1–4] in Abschnitt 0 lediglich die Darstellung der Erhaltungstherapie.

b: Patienten, die auf die Behandlung mit Adalimumab unzureichend ansprechen, können von einer Erhöhung der Dosierung auf 80 mg (s.c.) alle zwei Wochen oder einer Erhöhung der Dosierungsfrequenz von 40 mg (s.c.) jede Woche profitieren.

c: Patienten, die auf die Behandlung mit Infliximab unzureichend ansprechen, können von einer Erhöhung der Dosierung auf 10 mg/kg profitieren.

d: Patienten, die auf die Behandlung mit Ustekinumab unzureichend ansprechen, können von einer Erhöhung der Dosierungsfrequenz auf alle acht Wochen profitieren.

e: Patienten, die auf die Behandlung mit Vedolizumab unzureichend ansprechen, können von einer Erhöhung der Dosierungsfrequenz auf alle vier Wochen profitieren.

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

Angaben zum Behandlungsmodus

Im Folgenden werden, basierend auf den jeweiligen Fachinformationen, Angaben zum Behandlungsmodus gegeben. Da es sich bei Morbus Crohn um eine chronische Erkrankung handelt, die einer kontinuierlichen Therapie bedarf, erfolgt gemäß Spruchpraxis des G-BA [1–4] in Abschnitt 0 lediglich die Darstellung der Erhaltungstherapie. Bei gewichtsabhängigen Behandlungsmodi wird für Frauen ein Durchschnittsgewicht von 69,2 kg und für Männer ein Durchschnittsgewicht von 85,8 kg zugrunde gelegt. Diese Werte basieren auf Daten eines aktuellen Mikrozensus aus Deutschland [12].

Mirikizumab (Omvoh®)

Mirikizumab (Omvoh®) ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben, oder nicht mehr darauf ansprechen [13].

Die Erhaltungsdosis nach Abschluss der Induktionsphase beträgt 300 mg (1*100 mg+1*200 mg) als subkutane Injektionen alle vier Wochen. Aufgrund des 4-wöchigen Behandlungsintervalls wird von 13 Behandlungen pro Jahr in der Erhaltungstherapie ausgegangen.

Adalimumab (z.B. Humira®)

Adalimumab (z.B. Humira®) wird zur Behandlung des mittelschweren bis schweren, aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit einem Kortikosteroid und/ oder einem Immunsuppressivum nicht ausreichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist [14, 15].

Die Erhaltungsdosis nach Abschluss der Induktionsphase beträgt 40 mg als subkutane Injektion alle zwei Wochen. Aufgrund des 2-wöchigen Behandlungsintervalls wird von 26,1 Behandlungen pro Jahr in der Erhaltungstherapie ausgegangen. Außerdem kann die Erhaltungsdosis von Adalimumab bei Patienten, die zunächst auf 40 mg s.c. angesprochen hatten, dann aber einen Verlust des Ansprechens zeigten, auf 80 mg s.c. alle zwei Wochen bzw. auf 40 mg s.c. jede Woche erhöht werden. Bei einer Erhöhung der Dosierungsfrequenz wird von 52,1 Behandlungen pro Jahr in der Erhaltungstherapie ausgegangen.

Infliximab (z.B. Remicade®)

Infliximab ist indiziert zur Behandlung eines mäßig- bis schwergradig aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die trotz eines vollständigen und adäquaten Therapiezyklus mit einem Kortikosteroid und/ oder einem Immunsuppressivum nicht angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben [16]. Infliximab liegt in zwei Darreichungsformen mit unterschiedlichen Behandlungsmodi vor, welche in unterschiedlich hohen Jahrestherapiekosten resultieren.

Die Erhaltungsdosis nach Abschluss der Induktionsphase beträgt 5 mg/kg als intravenöse Infusion alle acht Wochen. Aufgrund des 8-wöchigen Behandlungsintervalls wird von 6,5 Behandlungen pro Jahr in der Erhaltungstherapie ausgegangen. Außerdem kann die Erhaltungsdosis von Infliximab bei Patienten, die zunächst auf 5 mg/kg i.v. angesprochen hatten, dann aber einen Verlust des Ansprechens zeigten, auf 10 mg/kg i.v. erhöht werden.

Darüber hinaus kann Infliximab auch mittels Fertigspritze oder -pen in einer Dosierung von 120 mg s.c. appliziert werden, sofern der behandelnde Arzt dies nach entsprechender Einweisung des Patienten oder dessen Pflegeperson in die Technik für angemessen hält [16]. Aufgrund des 2-wöchigen Behandlungsintervalls wird von 26,1 Behandlungen pro Jahr in der Erhaltungstherapie ausgegangen.

Risankizumab (Skyrizi®)

Risankizumab (Skyrizi®) ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen [17].

Die Erhaltungsdosis nach Abschluss der Induktionsphase beträgt 360 mg als subkutane Injektion alle acht Wochen. Aufgrund des 8-wöchigen Behandlungsintervalls wird von 6,5 Behandlungen pro Jahr in der Erhaltungstherapie ausgegangen.

Ustekinumab (z.B. Uzpruvo®)

Ustekinumab (Uzpruvo®) ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die entweder auf eine konventionelle Therapie oder einen der TNF- α -Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen [18].

Die Erhaltungsdosis nach Abschluss der Induktionsphase beträgt 90 mg als subkutane Injektion alle zwölf Wochen. Aufgrund des 12-wöchigen Behandlungsintervalls wird von 4,3 Behandlungen pro Jahr in der Erhaltungstherapie ausgegangen. Außerdem kann die Dosierungsfrequenz von Ustekinumab bei Patienten, die zunächst auf 90 mg s.c. alle zwölf Wochen angesprochen hatten, dann aber einen Verlust des Ansprechens zeigten, auf 90 mg s.c. alle acht Wochen erhöht werden [18]. In der VIVID-1-Studie wurde Mirikizumab mit dem erhöhten Dosierungsschema von Ustekinumab (8-wöchige Dosierung) verglichen, welches dem Versorgungsstandard in Deutschland entspricht (siehe Modul 4 Abschnitt 4.3.1.2.1.7). Bei einer Erhöhung der Dosierungsfrequenz wird von 6,5 Behandlungen pro Jahr in der Erhaltungstherapie ausgegangen.

Vedolizumab (Entyvio®)

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

entsprechende Behandlung aufweisen [19]. Vedolizumab liegt in zwei Darreichungsformen mit unterschiedlichen Behandlungsmodi vor, welche in unterschiedlich hohen Jahrestherapiekosten resultieren.

Die Erhaltungsdosis nach Abschluss der Induktionsphase beträgt 300 mg als intravenöse Injektion alle acht Wochen. Aufgrund des 8-wöchigen Behandlungsintervalls wird von 6,5 Behandlungen pro Jahr in der Erhaltungstherapie ausgegangen. Außerdem kann die Erhaltungsdosis von Vedolizumab bei Patienten, die zunächst auf 300 mg i.v. alle acht Wochen angesprochen hatten, dann aber einen Verlust des Ansprechens zeigen, auf 300 mg i.v. alle vier Wochen erhöht werden [19]. Bei einer Erhöhung der Dosierungsfrequenz wird von 13 Behandlungen pro Jahr in der Erhaltungstherapie ausgegangen.

Darüber hinaus kann Vedolizumab auch mittels Fertigspritze oder -pen in einer Dosierung von 108 mg s.c. alle zwei Wochen appliziert werden, sofern der behandelnde Arzt dies nach entsprechender Einweisung des Patienten oder dessen Pflegeperson in die Technik für angemessen hält [20]. Aufgrund des 2-wöchigen Behandlungsintervalls wird von 26,1 Behandlungen pro Jahr in der Erhaltungstherapie ausgegangen.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Kalkulationsgrundlagen zur Berechnung des Verbrauchs

Die Berechnung des durchschnittlichen Jahresverbrauchs pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel und die jeweilige ZVT wurde anhand der offiziellen Dosierungsangaben in den Fachinformationen der berücksichtigten Arzneimittel und der über die Therapiedauer abgeleiteten Behandlungstage pro Patient und Jahr durchgeführt. Wie in Abschnitt 3.2.1 beschrieben, wurden ebenfalls die aus einer Therapieintensivierung resultierenden Verbräuche der Arzneimittel dargestellt, welche sich ebenfalls aus den offiziellen Dosierungsangaben der Fachinformationen ergeben.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Mirikizumab s.c.	Gesamte Zielpopulation	13,0	300 mg	3.900 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Adalimumab s.c. ^a	Gesamte Zielpopulation	26,1-52,1	40-80 mg	1.044-2.088 mg
Infliximab i.v. ^b	Männliche Zielpopulation	6,5	5-10 mg/kg	3.250-5.850 mg ^c
	Weibliche Zielpopulation	6,5	5-10 mg/kg	2.600-4.550 mg ^d
Infliximab s.c.	Gesamte Zielpopulation	26,1	120 mg	3.132 mg
Risankizumab s.c.	Gesamte Zielpopulation	6,5	360 mg	2.340 mg
Ustekinumab s.c. ^e	Gesamte Zielpopulation	4,3-6,5	90 mg	387-585 mg
Vedolizumab i.v. ^f	Gesamte Zielpopulation	6,5-13	300 mg	1.950-3.900 mg
Vedolizumab s.c.	Gesamte Zielpopulation	26,1	108 mg	2.819 mg
i.v.: Intravenös; mg: Milligramm; s.c.: Subkutan a: 51,75% der Patienten erhalten mehr als die minimale Erhaltungsdosis. b: 67,44% der Patienten erhalten mehr als die minimale Erhaltungsdosis. c: Zur Berechnung wird das im aktuellen Mikrozensus ermittelte Durchschnittsgewicht der männlichen Gesamtbevölkerung (85,8 kg) herangezogen [12]. Rechnerisch ergeben sich unter Berücksichtigung des Verwurfs: 5-10 mg/kg*85,8 kg*6,5=2.788-5.577 mg (inkl. Verwurf: 3.250-5.850 mg). d: Zur Berechnung wird das im aktuellen Mikrozensus ermittelte Durchschnittsgewicht der weiblichen Gesamtbevölkerung (69,2 kg) herangezogen [12]. Rechnerisch ergeben sich unter Berücksichtigung des Verwurfs: 5-10 mg/kg*69,2 kg*6,5=2.249-4.498 mg (inkl. Verwurf: 2.600-4.550 mg). e: 88,14% der Patienten erhalten mehr als die minimale Erhaltungsdosis. f: 68,92% der Patienten erhalten mehr als die minimale Erhaltungsdosis.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch

Mirikizumab (s.c.)

Die Erhaltungsdosis nach Abschluss der Induktionsphase beträgt 300 mg als subkutane Injektion alle vier Wochen [13]. In der Erhaltungstherapie ergibt sich somit bei einer Therapiedauer von 13,0 Behandlungstagen pro Jahr ein Durchschnittsverbrauch pro Patient pro Jahr von $300 \text{ mg} \cdot 13,0 = 3.900 \text{ mg}$. Eine Therapieintensivierung ist in der Fachinformation von Mirikizumab für Morbus Crohn nicht als Therapieoption angegeben.

Adalimumab (s.c.)

Die Erhaltungsdosis nach Abschluss der Induktionsphase beträgt 40 mg als subkutane Injektion alle zwei Wochen. Außerdem kann die Erhaltungsdosis von Adalimumab bei Patienten, die zunächst auf 40 mg s.c. angesprochen hatten, dann aber einen Verlust des Ansprechens zeigten, auf 80 mg s.c. alle zwei Wochen bzw. auf 40 mg s.c. jede Woche erhöht werden [14, 15]. In der Erhaltungstherapie ergibt sich somit bei einer Therapiedauer von 26,1 Behandlungstagen pro Jahr ein Durchschnittsverbrauch von $40\text{--}80 \text{ mg} \cdot 26,1 = 1.044\text{--}2.088 \text{ mg}$. Bei einer Erhöhung der Dosierungsfrequenz auf 52,1 Behandlungstage ergibt sich pro Jahr ein Durchschnittsverbrauch von $40 \text{ mg} \cdot 52,1 = 2.084 \text{ mg}$. 51,57% der Patienten erhalten mehr als die minimale Erhaltungsdosis.

Infliximab (i.v. und s.c.)

Infliximab liegt in zwei Darreichungsformen mit unterschiedlichen Behandlungsmodi vor, welche in unterschiedlich hohen Jahrestherapiekosten resultieren.

Die Erhaltungsdosis nach Abschluss der Induktionsphase beträgt 5 mg/kg als intravenöse Infusion alle acht Wochen. Außerdem kann die Erhaltungsdosis von Infliximab bei Patienten, die zunächst auf 5 mg/kg i.v. angesprochen hatten, dann aber einen Verlust des Ansprechens zeigten, auf 10 mg/kg i.v. erhöht werden.

Zur Berechnung des jährlichen Durchschnittsverbrauchs wird das im aktuellen Mikrozensus ermittelte Durchschnittsgewicht der männlichen und weiblichen Gesamtbevölkerung herangezogen und anschließend der Verwurf pro Gabe laut Spruchpraxis des G-BA [1–4] berücksichtigt. In der Erhaltungstherapie ergibt sich somit bei 6,5 Behandlungstagen pro Jahr ein Durchschnittsverbrauch pro Patient pro Jahr von:

- Männer: $5\text{--}10 \text{ mg/kg} \cdot 85,8 \text{ kg} \cdot 6,5 = 2.789\text{--}5.577 \text{ mg}$ (inkl. Verwurf: 3.250–5.850 mg)
- Frauen: $5\text{--}10 \text{ mg/kg} \cdot 69,2 \text{ kg} \cdot 6,5 = 2.249\text{--}4.498 \text{ mg}$ (inkl. Verwurf: 2.600–4.550 mg)

Darüber hinaus kann Infliximab auch mittels Fertigspritze oder -pen in einer Dosierung von 120 mg s.c. appliziert werden, sofern der behandelnde Arzt dies nach entsprechender Einweisung des Patienten oder von dessen Pflegeperson in die Technik für angemessen hält [16]. Die Erhaltungsdosis nach Abschluss der Induktionsphase beträgt 120 mg s.c. alle zwei Wochen. In der Erhaltungstherapie ergeben sich somit 26,1 Behandlungstage pro Jahr und ein Durchschnittsverbrauch pro Patient pro Jahr von $120 \text{ mg} \cdot 26,1 = 3.132 \text{ mg}$. 67,44% der Patienten erhalten mehr als die minimale Erhaltungsdosis.

Risankizumab (s.c.)

Die Erhaltungsdosis nach Abschluss der Induktionsphase beträgt 360 mg als subkutane Injektion alle 8 Wochen [17]. In der Erhaltungstherapie ergeben sich somit 6,5 Behandlungstage pro Jahr und ein Durchschnittsverbrauch pro Patient pro Jahr von $360 \text{ mg} \cdot 6,5 = 2.340 \text{ mg}$. Eine Therapieintensivierung ist in der Fachinformation von Risankizumab für Morbus Crohn nicht als Therapieoption angegeben.

Ustekinumab (s.c.)

Die Erhaltungsdosis nach Abschluss der Induktionsphase beträgt 90 mg als subkutane Injektion alle zwölf Wochen. Außerdem kann die Dosierungsfrequenz von Ustekinumab bei Patienten, die zunächst auf 90 mg s.c. alle zwölf Wochen angesprochen hatten, dann aber einen Verlust des Ansprechens zeigten, auf 90 mg s.c. alle acht Wochen erhöht werden [18]. In der Erhaltungstherapie ergeben sich somit 4,3 Behandlungstage pro Jahr und ein Durchschnittsverbrauch von $90 \text{ mg} \cdot 4,3 = 387 \text{ mg}$. Bei einer Erhöhung der Dosierungsfrequenz auf 6,5 Behandlungstage ergibt sich pro Jahr ein Durchschnittsverbrauch von $90 \text{ mg} \cdot 6,5 = 585 \text{ mg}$. 88,14% der Patienten erhalten mehr als die minimale Erhaltungsdosis.

Vedolizumab (i.v. und s.c.)

Vedolizumab liegt in zwei Darreichungsformen mit unterschiedlichen Behandlungsmodi vor, welche in unterschiedlich hohen Jahrestherapiekosten resultieren.

Die Erhaltungsdosis nach Abschluss der Induktionsphase beträgt 300 mg als intravenöse Infusion alle acht Wochen. Außerdem kann die Dosierungsfrequenz von Vedolizumab bei Patienten, die zunächst auf 300 mg i.v. alle acht Wochen angesprochen hatten, dann aber einen Verlust des Ansprechens zeigten, auf 300 mg i.v. alle vier Wochen erhöht werden [19]. In der Erhaltungstherapie ergeben sich somit 6,5 Behandlungstage pro Jahr und ein Durchschnittsverbrauch von $300 \text{ mg} \cdot 6,5 = 1.950 \text{ mg}$. Bei einer Erhöhung der Dosierungsfrequenz auf 13 Behandlungstage ergibt sich pro Jahr ein Durchschnittsverbrauch von $300 \text{ mg} \cdot 13 = 3.900 \text{ mg}$. 68,92% der Patienten erhalten mehr als die minimale Erhaltungsdosis.

Darüber hinaus kann Vedolizumab auch mittels Fertigspritze oder -pen in einer Dosierung von 108 mg s.c. appliziert werden, sofern der behandelnde Arzt dies nach entsprechender Einweisung des Patienten oder dessen Pflegeperson in die Technik für angemessen hält [20]. Die Erhaltungsdosis nach Abschluss der Induktionsphase beträgt 108 mg s.c. alle zwei Wochen.

In der Erhaltungstherapie ergeben sich somit 26,1 Behandlungstage pro Jahr und ein Durchschnittsverbrauch pro Patient pro Jahr von $108 \text{ mg} \cdot 26,1 = 2.819 \text{ mg}$.

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

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Mirikizumab s.c.	n.a. ^a	n.a. ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Adalimumab ^b s.c.	Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, 6 Stück, PZN: 11515256, AVP: 2.804,97€ Humira® 80 mg/0,8 ml Injektionslösung in einem Fertigpen, 3 Stück, PZN: 14288826, AVP: 2.804,97€	2.802,97€ [2€ ^c] 2802,97€ [2€ ^c]
Infliximab ^b i.v.	Remicade® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 5 Stück, PZN: 00072181, AVP: 3.490,57€	3.488,57€ [2€ ^c]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel 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
Infliximab s.c.	REMSIMA 120 mg Injektionslösung im Fertigpen, 6 Stück, PZN: 16505653, AVP: 4.118,45€	3.884,54€ [2€ ^c ; 231,91€ ^d]
Risankizumab s.c.	Skyrizi® 360 mg Injektionslösung in einer Patrone, 1 Stück, PZN: 18065017, AVP: 2.942,76€	2.940,76€ [2€ ^c]
Ustekinumab s.c.	Uzpruvo® 90 mg Injektionslösung in einem Fertigspritze, 2 Stück, PZN:19449518, AVP: 6.898,00€	6.505,35€ [2€ ^c ; 390,65€ ^d]
Vedolizumab i.v.	Entyvio® 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung für eine Durchstechflasche, 1 Stück, PZN: 10272001, AVP: 2.440,77€	2.302,67€ [2€ ^c ; 136,10€ ^d]
Vedolizumab s.c.	Entyvio® 108 mg Injektionslösung für eine Fertigspritze, 6 Stück, PZN: 15894523, AVP: 3.632,34€	3.426,19€ [2€ ^c ; 204,15€ ^d]
AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.v.: Intravenös; mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer; s.c.: Subkutan, SGB: Sozialgesetzbuch a: Zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers sind die für die Indikation notwendigen Darreichungsformen (1*100 mg+1*200mg) als subkutane Injektion noch nicht im Handel erhältlich. Die Kosten sind daher nicht abbildbar. b: Festbetrag c: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V. d: Herstellerrabatt nach § 130a SGB V. Der Generikarabatt stellt lediglich einen kalkulatorischen Rabatt dar, der jedoch nicht zu einer tatsächlichen Entlastung des Gesundheitssystems führt und daher zu einer Unterschätzung der realen Kosten führt.		

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

Die Informationen in Tabelle 3-17 zeigen die Apothekenverkaufspreise (Taxe-VK, inkl. 19% Mehrwertsteuer) für patienten- und therapiegerechte Packungsgrößen sowie Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte. Wenn mehrere Alternativen verfügbar waren, wurde die Packung mit dem aktuell günstigsten Preis pro mg laut Lauer-Taxe gewählt. Die Preise der Therapien wurden basierend auf den Angaben der Lauer-Taxe vom 01.01.2025 ermittelt. Festbeträge wurden verwendet, sofern diese vorhanden waren. Nicht berücksichtigt wurden Parallel- oder Re-Importe.

Zu berücksichtigende gesetzliche Rabatte bei der Arzneimittelversorgung sind:

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

Die GKV-Kosten ergeben sich aus dem Apothekenabgabepreis abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte und entsprechen damit immer der GKV-Perspektive.

3.3.5 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 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. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Mirikizumab s.c.	Gesamte Zielpopulation	-	-	-

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
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Adalimumab s.c.	Gesamte Zielpopulation	HBs-Antigen (GOP 32781)	Vor Therapiebeginn	1
		Anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ^a	Vor Therapiebeginn	1
		Anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	Vor Therapiebeginn	1
		HBV-DNA (GOP 32817) ^b	Vor Therapiebeginn	1
Infliximab i.v. oder s.c.	Gesamte Zielpopulation	HBs-Antigen (GOP 32781)	Vor Therapiebeginn	1
		Anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ^a	Vor Therapiebeginn	1
		Anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	Vor Therapiebeginn	1
		HBV-DNA (GOP 32817) ^b	Vor Therapiebeginn	1
Risankizumab s.c.	Gesamte Zielpopulation	-	-	-
Ustekinumab s.c.	Gesamte Zielpopulation	-	-	-
Vedolizumab i.v. oder s.c.	Gesamte Zielpopulation	-	-	-
DNA: Desoxyribonukleinsäure; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; HBc: Hepatitis-B-Core; HBs: Hepatitis-B-Surface; HBV: Hepatitis-B-Virus; i.v.: Intravenös; s.c.: Subkutan a: Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv b: Abrechnung der GOP 32817 zur Diagnostik einer HBV-Reaktivierung oder vor, während, zum Abschluss oder nach Abbruch einer spezifischen antiviralen Therapie.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.2 angegeben) heran.

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden der Fachinformation von Mirikizumab und denen der jeweiligen ZVT entnommen. Berücksichtigt werden nur Kosten, die unmittelbar mit der Anwendung des Arzneimittels im Zusammenhang stehen.

Regelhafte Leistungen im Anwendungsgebiet

Die für das Screening auf eine Tuberkuloseinfektion regelmäßig erforderlichen zusätzlichen GKV-Leistungen fallen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle Arzneimittel der ZVT gleichermaßen an, so dass entsprechend der Spruchpraxis des G-BA [2, 4] auf eine Darstellung verzichtet wird.

Adalimumab (s.c.)

Patienten, die mit Adalimumab therapiert werden, müssen laut Fachinformation vor Beginn der Behandlung auf eine Hepatitis-B-Virusinfektion getestet werden [14, 15]. Hierfür werden folgende zusätzliche GKV-Leistungen benötigt: HBs-Antigen (GOP 32781), anti-HBs-Antikörper (GOP 32617), anti-HBc-Antikörper (GOP 32614), HBV-DNA (GOP 32817).

Infliximab (i.v. und s.c.)

Patienten, die mit Infliximab therapiert werden, müssen laut Fachinformation vor Beginn der Behandlung auf eine Hepatitis-B-Virusinfektion getestet werden [16, 21]. Hierfür werden folgende zusätzliche GKV-Leistungen benötigt: HBs-Antigen (GOP 32781), anti-HBs-Antikörper (GOP 32617), anti-HBc-Antikörper (GOP 32614), HBV-DNA (GOP 32817).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-18 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 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
HBs-Antigen (GOP 32781)	5,06 €
Anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ^a	5,06 €
Anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	5,43 €
HBV-DNA (GOP 32817) ^b	82,34 €
DNA: Desoxyribonukleinsäure; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; HBc: Hepatitis-B-Core; HBs: Hepatitis-B-Surface; HBV: Hepatitis-B-Virus a: Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv b: Abrechnung der GOP 32817 zur Diagnostik einer HBV-Reaktivierung oder vor, während, zum Abschluss oder nach Abbruch einer spezifischen antiviralen Therapie.	

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

Zur Identifikation der zusätzlich erforderlichen und sonstigen GKV-Leistungen wurden die Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT herangezogen. Die Angaben zu den Kosten der jeweiligen Leistung wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) entnommen (Stand 2025/1) [22].

Geben Sie in Tabelle 3-20 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-18 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-19 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen - Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Mirikizumab s.c.	Gesamte Zielpopulation	-	0 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Adalimumab s.c.	Gesamte Zielpopulation	HBs-Antigen (GOP 32781)	5,06 €
		Anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ^a	5,06 €
		Anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	5,43 €
		HBV-DNA (GOP 32817) ^b	82,34€
		Summe	97,89€
Infliximab i.v. oder s.c.	Gesamte Zielpopulation	HBs-Antigen (GOP 32781)	5,06 €
		Anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ^a	5,06 €
		Anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	5,43 €
		HBV-DNA (GOP 32817) ^b	82,34 €
		Summe	97,89 €

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
Risankizumab s.c.	Gesamte Zielpopulation	-	0 €
Ustekinumab s.c.	Gesamte Zielpopulation	-	0 €
Vedolizumab i.v. oder s.c.	Gesamte Zielpopulation	-	0 €

DNA: Desoxyribonukleinsäure; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; HBc: Hepatitis-B-Core; HBs: Hepatitis-B-Surface; HBV: Hepatitis-B-Virus; i.v.: Intravenös; s.c.: Subkutan
a: Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv
b: Abrechnung der GOP 32817 zur Diagnostik einer HBV-Reaktivierung oder vor, während, zum Abschluss oder nach Abbruch einer spezifischen antiviralen Therapie.

Sonstige GKV-Leistungen

Die gemäß der Hilfstaxe abrechenbaren Zuschläge für die Herstellung einer parenteralen Lösung stellen im ambulanten Bereich sonstige Leistungen zu Lasten der GKV dar. Diese Kosten ergeben sich zusätzlich zu den im Abschnitt 3.3.6 ausgewiesenen Kosten pro Patient und Jahr und werden nachfolgend als „sonstige GKV Leistungen“ dargestellt.

Vereinbarungen über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen werden vom GKV-Spitzenverband und Deutschem Apothekerverband (DAV) getroffen. Der Vertrag regelt die Bildung der Preise nach §§ 4 und 5 Arzneimittelpreisverordnung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, die in Apotheken angefertigt oder in unverändertem Zustand umgefüllt, abgefüllt, abgepackt oder gekennzeichnet werden und deren Abgabe nach § 43 Abs. 1 den Apotheken vorbehalten ist [23]. Für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern wird pro applikationsfertiger Einheit seit 17. Oktober 2022 ein Zuschlag von 100,00 € abgerechnet [24].

Entsprechend der Fachinformationen der Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung handelt es sich bei Infliximab [16] und Vedolizumab [19] um eine Zubereitung von monoklonalen Antikörpern, daher wird hier jeweils der pauschale Zuschlag von 100,00 € pro applikationsfertiger Zubereitung angesetzt. Auch hier entstehen durch Therapieintensivierungen höhere Kosten, insbesondere bei intravenöser Gabe von Infliximab oder Vedolizumab. Auf eine gesonderte Darstellung wird aufgrund unzureichender Datenlage verzichtet.

Tabelle 3-21: Zusatzkosten für sonstige GKV-Leistungen (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung	Kosten pro Anwendung	Anzahl der sonstigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der sonstigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	Kosten der sonstigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Mirikizumab s.c.	-	-	-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Adalimumab s.c.	-	-	-	-	-
Infliximab i.v.	Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ^a	100,00 €	1	6,5	650,00 €
Infliximab s.c.	-	-	-	-	-
Risankizumab s.c.	-	-	-	-	-
Ustekinumab s.c.	-	-	-	-	-
Vedolizumab i.v.	Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ^a	100,00 €	1	6,5-13	650,00 €- 1.300 €
Vedolizumab s.c.	-	-	-	-	-
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.v.: Intravenös; s.c.: Subkutan a: Abrechnung über den „Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitung aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung)“ Anlage 3 Teil 2 Nr. 6 [23]					

3.3.6 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-22 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.2 bis 3.3.5 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. 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 beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Mirikizumab s.c.	Gesamte Zielpopulation	n.a. ^a	-	-	n.a. ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Adalimumab s.c. ^{ab}	Gesamte Zielpopulation	12.333,07 €-24.385,84 €	97,89 €	-	12.430,96 €-24.483,73 €
Infliximab i.v. ^c	Weibliche Zielpopulation	18.140,56 €-31.745,99 €	97,89€	100,00 €	18.238,45 €-31.843,88€
	Männliche Zielpopulation	22.675,71 €-40.816,27 €	97,89 €	100,00 €	22.773,60 €-40.914,16 €
Infliximab s.c.	Gesamte Zielpopulation	17.091,98 €	97,89 €	-	17.189,87 €
Risankizumab s.c.	Gesamte Zielpopulation	19.114,94 €	-	-	19.114,94 €
Ustekinumab s.c. ^d	Gesamte Zielpopulation	14.311,77 €-21.467,66 €	-	-	14.311,77 €-21.467,66 €
Vedolizumab i.v. ^e	Gesamte Zielpopulation	14.967,36 €-29.934,71 €	-	100,00 €	14.967,36 €-29.934,71 €
Vedolizumab s.c.	Gesamte Zielpopulation	15.075,24 €	-	-	15.075,24 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.v.: Intravenös; mg: Milligramm; s.c.: Subkutan a: Zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers sind die für die Indikation notwendigen Darreichungsformen (1*100 mg+1*200mg) als subkutane Injektionen noch nicht im Handel erhältlich. Die Kosten sind daher nicht abbildbar. b: 51,57% der Patienten erhalten mehr als die minimale Erhaltungsdosis, daher liegen die Kosten zwischen der minimalen und der maximalen Erhaltungsdosis. c: 67,44% der Patienten erhalten mehr als die minimale Erhaltungsdosis, daher liegen die Kosten zwischen der minimalen und der maximalen Erhaltungsdosis. d: 88,14% der Patienten erhalten mehr als die minimale Erhaltungsdosis, daher liegen die Kosten zwischen der minimalen und der maximalen Erhaltungsdosis. e: 68,92% der Patienten erhalten mehr als die minimale Erhaltungsdosis, daher liegen die Kosten zwischen der minimalen und der maximalen Erhaltungsdosis. Bei der Berechnung der Kosten wurde nach kaufmännischer Art mit gerundeten Werten gerechnet.					

3.3.7 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. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungssituation mit anderen Arzneimitteln

Neben der Therapie mit Mirikizumab kommen für das hier betrachtete Anwendungsgebiet weitere Therapieoptionen in Frage. Dies sind die im Rahmen der Nutzenbewertung als ZVT definierten TNF- α -Antagonisten Adalimumab und Infliximab, der Integrin-Inhibitor Vedolizumab, die Interleukin-Inhibitoren Ustekinumab und Risankizumab.

In den Fachinformationen der TNF- α -Antagonisten wird unter anderem Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III/IV) als Kontraindikation genannt [14, 16, 21]. In der retrospektiven GKV-Routinedatenanalyse zur Epidemiologie von Morbus Crohn in den Jahren 2017-2021 wurde auch die Häufigkeit der Kontraindikation Herzinsuffizienz bei Morbus Crohn-Patienten untersucht. Die Analyse zeigt, dass bei insgesamt 11,2% der Morbus Crohn-Patienten eine Herzinsuffizienz diagnostiziert wird. Somit kann davon ausgegangen werden, dass ein bedeutsamer Anteil an Morbus Crohn-Patienten nicht mit TNF- α -Antagonisten behandelt werden kann. Für das vorliegende Medikament Mirikizumab sowie die weiteren Interleukin-Inhibitoren Ustekinumab und Risankizumab und den Integrin-Inhibitor Vedolizumab besteht hingegen keine Kontraindikation für die Anwendung bei Patienten mit Herzinsuffizienz.

Derzeit fehlen ausreichende und zuverlässige Daten, um verlässliche Aussagen über die Versorgung mit anderen Arzneimitteln zu treffen.

Kontraindikationen

Gemäß Fachinformation ist Mirikizumab in folgenden Fällen kontraindiziert [13]:

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

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Morbus Crohn ist eine chronische Erkrankung, die eine kontinuierliche Therapie erfordert. Bislang erfolgt die Behandlung mit den verfügbaren Arzneimitteln überwiegend ambulant, weshalb davon auszugehen ist, dass die Therapie mit Mirikizumab ebenfalls überwiegend im ambulanten Bereich erfolgen wird.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.6 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Welche Marktanteile für Mirikizumab zu erwarten sind und wie die Aufteilung der Verordnungen auf die unterschiedlichen Teilpopulationen für Mirikizumab sein wird, ist zur Zeit nicht beurteilbar. Jedoch ist ersichtlich, dass neue Therapien des Morbus Crohn oftmals vorrangig in Patienten, die auf eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, eingesetzt werden [25]. Aus der Literatur geht außerdem hervor, dass eine Biologika-Behandlung oftmals mit TNF- α -Antagonisten initiiert wird [26].

3.3.8 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. 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 beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise 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.

Das durchschnittliche Körpergewicht eines Deutschen wurde dem vom Statistischen Bundesamt durchgeführten aktuellen Mikrozensus von 2021 entnommen [12].

Informationen zum Behandlungsmodus und zum Jahresverbrauch sämtlicher Arzneimittel wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen (siehe Abschnitte 3.3.2 und 3.3.3). Die Preisangaben zur Berechnung der GKV-Kosten der ZVT Adalimumab, Infliximab, Risankizumab, Ustekinumab und Vedolizumab (siehe Abschnitt 3.3.6) entstammen der LAUER-Steuer (https://www.lauerfischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx) mit dem Informationsstand vom 01.01.2025.

Die Angaben zu den gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten entsprechen den aktuellen Vorgaben des SGB V. Festbeträge wurden der Festbetragsarzneimittelliste nach § 35 SGB V des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) mit Stand vom 01.01.2025 entnommen [27]. Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen und deren Häufigkeiten (siehe Abschnitt 3.3.6) wurden den Fachinformationen der oben genannten Arzneimittel entnommen. Die EBM-Ziffern, Punktwerte und Kosten der einzelnen GKV-Leistungen entstammen dem EBM der KBV mit dem Stand 1. Quartal 2025 [22] und der Anlage 3 (Stand: 01. November 2021) des Vertrags über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (siehe Abschnitt 3.3.5). Die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr beruhen auf tatsächlich zu verabreichenden Dosen inklusive eines eventuell anfallenden Verwurfs oder Rundungen der Dosis (siehe Abschnitt 3.3.6).

Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten im Abschnitt 3.3.63.3.6 setzen sich aus den Abschnitten 3.3.2 bis 3.3.5 zusammen. Die Berechnungen können dem zugehörigen Excel Dokument entnommen werden [28].

Die Angaben zu den Versorgungsanteilen beruhen auf der Fachinformation für Mirikizumab (siehe Abschnitt 3.3.7) [13]. Zusätzlich wurden Informationen aus weiteren Fachinformationen sowie Publikationen herangezogen.

3.3.9 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 0 bis 3.3.8 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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: Morbus Crohn, vorbehandelt): Vom 19. Oktober 2023; 2023.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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: Morbus Crohn, vorbehandelt): Vom 19. Oktober 2023; 2023.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) Risankizumab (Neues Anwendungsgebiet: Morbus Crohn, vorbehandelt): Vom 15. Juni 2023; 2023.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) Risankizumab (Neues Anwendungsgebiet: Morbus Crohn, vorbehandelt): Vom 15. Juni 2023; 2023.
5. Ding NS, Hart A, Cruz P de. Systematic review: predicting and optimising response to anti-TNF therapy in Crohn's disease - algorithm for practical management. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43(1):30–51. doi: 10.1111/apt.13445.
6. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Mirikizumab Modul 3A; 2023.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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); Vom 18. Januar 2024; 2024.
8. Cleveland NK, Ghosh S, Kathe N, Umashankar K, Mirchandani K, Hait A et al. Dose escalation of biologics in biologic-naïve patients with Crohn's disease: Outcomes from the ODESSA-CD study. *J Manag Care Spec Pharm* 2024; 30(11):1276–87. doi: 10.18553/jmcp.2024.30.11.1276.

9. Panaccione R, Lee W-J, Clark R, Kligys K, Campden RI, Grieve S et al. Dose Escalation Patterns of Advanced Therapies in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: A Systematic Literature Review. *Adv Ther* 2023; 40(5):2051–81. doi: 10.1007/s12325-023-02457-6.
10. Einarson TR, Bereza BG, Ying Lee X, Lelli F. Dose escalation of biologics in Crohn's disease: critical review of observational studies. *Curr Med Res Opin* 2017; 33(8):1433–49. doi: 10.1080/03007995.2017.1335001.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Risankizumab (Colitis ulcerosa); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; 2024.
12. Statistisches Bundesamt. Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten: Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht; 2021. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#104708>, aufgerufen am 20.12.2024.
13. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Omvoh® 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Omvoh® 100/200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/in einem Fertigpen: Stand: Februar 2025; 2025.
14. 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: Juli 2024; 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/020795/humira-r-40-mg-0-4-ml-injektionsloesung-in-einer-fertigspritze-humira-r-40-mg-0-4-ml-injektionsloesung-im-fertigpen?query=humira>, aufgerufen am 07.02.2025.
15. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Humira® 80 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Humira® 80 mg Injektionslösung im Fertigpen: Stand: Juli 2024; 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/021706/humira-r-80-mg-injektionsloesung-in-einer-fertigspritze-humira-r-80-mg-injektionsloesung-im-fertigpen?query=humira>, aufgerufen am 20.12.2024.
16. Pfizer Europe. Fachinformation Inflectra™ 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: April 2024; 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/015975/inflectratm-100-mg-pulver-fuer-ein-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung>, aufgerufen am 20.12.2024.
17. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Skyrizi® 360 mg/Skyrizi® 180 mg Injektionslösung in einer Patrone / Skyrizi® 90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Stand: Juli 2024; 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/023910/skyrizi-r-360-mg-180-mg-injektionsloesung-in-einer-patrone-skyrizi-r-90-mg-injektionsloesung-in-einer-fertigspritze>, aufgerufen am 05.02.2025.

18. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation STELARA® 45 mg/-90 mg Injektionslösung in einem Fertigpen: Stand: September 2024; 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/024130>, aufgerufen am 30.01.2025.
19. Takeda Pharma A/S. Fachinformation ENTYVIO® 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: März 2024; 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/020200/entyvio-r-300-mg-pulver-fuer-ein-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung>, aufgerufen am 20.12.2024.
20. Takeda Pharma A/S. Fachinformation Entyvio® 108 mg Injektionslösung: Stand: März 2024; 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/022991/entyvio-108-mg-injektionsloesung-in-einer-fertigspritze-fertigpen>, aufgerufen am 20.12.2024.
21. Celltrion Healthcare Hungary Kft. Fachinformation Remsima® 120 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Remsima®120 mg Injektionslösung im Fertigpen: Stand: Juli 2024; 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/022911/remsimar-120-mg-injektionsloesung-in-einer-fertigspritze-remsimar-120-mg-injektionsloesung-im-fertigpen>, aufgerufen am 20.12.2024.
22. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Online Version des Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 2025/1; 2025. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1._Quartal_2025.pdf, aufgerufen am 05.02.2025.
23. Spitzenverband Bund der Krankenkassen, Deutscher Apothekerverband e.V. Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen: (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung); 2009. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20100101_Hilfstaxe_11521.pdf, aufgerufen am 20.12.2024.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) Midostaurin (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Grenze: systemische Mastozytose): Vom 2. Mai 2024.
25. Xu Y-H, Zhu W-M, Guo Z. Current status of novel biologics and small molecule drugs in the individualized treatment of inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol 2022; 28(48):6888–99. doi: 10.3748/wjg.v28.i48.6888.
26. Berns M, Hommes DW. Anti-TNF- α therapies for the treatment of Crohn's disease: the past, present and future. Expert Opin Investig Drugs 2016; 25(2):129–43. doi: 10.1517/13543784.2016.1126247.
27. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Festbetragsarzneimittel nach § 35 SGB V sortiert nach Arzneimittelname: Stand: 15.08.2024; 2024. Verfügbar

unter: https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Festbeträge-und-Zuzahlungen/Festbeträge/_artikel.html, aufgerufen am 20.12.2024.

28. Eli Lilly and Company. Berechnung der Jahrestherapiekosten; 2025.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

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

Dosierung und Art der Anwendung

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

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

Dosierung

Morbus Crohn

Das empfohlene Dosierungsschema für Mirikizumab ist zweistufig.

Induktionsdosis

Die Induktionsdosis beträgt jeweils 900 mg (3 Durchstechflaschen mit je 300 mg) als intravenöse Infusion (i.v.) über mindestens 90 Minuten in den Wochen 0, 4 und 8.

Erhaltungsdosis

Die Erhaltungsdosis beträgt 300 mg (d. h. eine Fertigspritze oder ein Fertigpen mit 100 mg und eine Fertigspritze oder ein Fertigpen mit 200 mg) als subkutane Injektion alle 4 Wochen nach Abschluss der Induktionsphase.

Die Injektionen können in beliebiger Reihenfolge verabreicht werden.

Die 200 mg Fertigspritze und der 200 mg Fertigpen sind nur zur Behandlung von Morbus Crohn bestimmt.

Zur Dosierung des subkutanen Erhaltungsschemas, siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation.

Es sollte erwogen werden, die Behandlung bei Patienten abzusetzen, die bis Woche 24 keine Anzeichen eines therapeutischen Nutzens gezeigt haben.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Es liegen nur eingeschränkte Informationen für Personen im Alter ab 75 Jahren vor.

Nieren- oder Leberfunktionsstörung

OmvoH wurde bei diesen Patientenpopulationen nicht untersucht. Im Allgemeinen ist nicht zu erwarten, dass diese Erkrankungen einen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von monoklonalen Antikörpern haben. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Art der Anwendung

OmvoH 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt. Jede Durchstechflasche ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Verabreichung der verdünnten Lösung

Das Besteck für die intravenöse Verabreichung (Infusionsleitung) sollte an den vorbereiteten Infusionsbeutel angeschlossen und die Leitung vorgefüllt werden.

Bei Morbus Crohn sollte die Infusion mindestens über 90 Minuten verabreicht werden.

Am Ende der Infusion sollte die Infusionsleitung mit 0,9 %-iger (9 mg/ml) Natriumchloridlösung oder 5 %-iger Glucoselösung zur Injektion gespült werden, um sicherzustellen, dass eine vollständige Dosis verabreicht wurde. Die Spülung sollte mit der gleichen Rate wie die OmvoH-Verabreichung erfolgen. Die Zeit, die erforderlich ist, um die OmvoH-Lösung aus der Infusionsleitung zu spülen, kommt zu der mindestens 90-minütigen (Morbus Crohn) Infusionszeit hinzu.

Gegenanzeigen

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

Klinisch bedeutsame aktive Infektionen (aktive Tuberkulose).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die AnwendungRückverfolgbarkeit

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

Überempfindlichkeitsreaktionen

In klinischen Studien wurde über Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Die meisten waren leicht oder moderat, schwere Reaktionen traten gelegentlich auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Wenn eine schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion, einschließlich Anaphylaxie, auftritt, muss Mirikizumab sofort abgesetzt und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Infektionen

Mirikizumab kann das Risiko einer schweren Infektion erhöhen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Behandlung mit Mirikizumab sollte bei Patienten mit einer klinisch bedeutsamen aktiven Infektion nicht begonnen werden, bis die Infektion abgeklungen ist oder adäquat behandelt wird (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation). Risiken und Nutzen der Behandlung sollten vor Beginn der Anwendung von Mirikizumab bei Patienten mit einer chronischen Infektion oder einer Vorgeschichte mit rezidivierenden Infektionen abgewogen werden. Patienten sollten angewiesen werden, ärztlichen Rat einzuholen, wenn Anzeichen oder Symptome einer klinisch bedeutsamen akuten oder chronischen Infektion auftreten. Wenn sich eine schwere Infektion entwickelt, sollte das Absetzen von Mirikizumab in Erwägung gezogen werden, bis die Infektion abgeklungen ist.

Bewertung des Tuberkulose-Status vor Behandlungsbeginn

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

Hepatische Enzymerhöhungen

Fälle von arzneimittelinduzierter Leberschädigung (einschließlich eines Falles, der die Kriterien des Hy'schen Gesetzes erfüllte) traten bei Patienten auf, die Mirikizumab in klinischen Studien erhielten. Leberenzyme und Bilirubin sollten zu Behandlungsbeginn und monatlich während der Induktion (ggf. einschließlich einer verlängerten Induktionsphase) bestimmt werden. Danach sollten Leberenzyme und Bilirubin (alle 1 – 4 Monate) gemäß des Versorgungsstandards und nach klinischer Indikation überwacht werden. Wenn Anstiege der

Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) beobachtet werden und eine arzneimittelinduzierte Leberschädigung vermutet wird, muss Mirikizumab abgesetzt werden, bis diese Diagnose ausgeschlossen ist.

Impfungen

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Natrium

Morbus Crohn

Dieses Arzneimittel enthält 180 mg Natrium pro 900-mg-Dosis, entsprechend 9 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g.

Wenn die Zubereitung mit einer 0,9 %-igen (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung erfolgt, wird durch diese eine Natriummenge im Bereich von 195 mg (für einen 100-ml-Beutel) bis 726 mg (für einen 250-ml-Beutel) verabreicht, entsprechend 10-36 % der von der WHO empfohlenen maximalen Tagesdosis. Diese Menge addiert sich zu der durch das Arzneimittel ohnehin aufgenommenen Menge.

Polysorbate

Dieses Arzneimittel enthält 0,5 mg/ml Polysorbat 80 pro Durchstechflasche entsprechend 22,5 mg für die Induktionsdosis zur Behandlung von Morbus Crohn. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

In klinischen Studien hatte die gleichzeitige Anwendung von Corticosteroiden oder oralen Immunmodulatoren keinen Einfluss auf die Sicherheit von Mirikizumab.

Populationspharmakokinetische Datenanalysen zeigten, dass die Clearance von Mirikizumab durch die gleichzeitige Verabreichung von 5-ASA (5-Aminosalicylsäure), Corticosteroiden oder oralen Immunmodulatoren (Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Thioguanin und Methotrexat) nicht beeinflusst wurde.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

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

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Mirikizumab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Omvoh während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillen

Es ist nicht bekannt, ob Mirikizumab in die Muttermilch übergeht. Es ist bekannt, dass humane IgG-Antikörper in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch übergehen, die kurze Zeit später niedrige Konzentrationen erreichen; folglich kann ein Risiko für den gestillten Säugling während dieses kurzen Zeitraums nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Omvoh verzichtet werden soll bzw. die Behandlung zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fruchtbarkeit

Die Wirkung von Mirikizumab auf die menschliche Fertilität wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Die folgenden Informationen wurden Anhang II B (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics (SmPC)) [2] von Mirikizumab (Omvo[®]) entnommen.

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Der EU Risk Management Plan (RMP) in der aktuellen Version 1.2 [3] enthält folgende Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung.

Tabelle 3-23: EU-RMP Mirikizumab: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Risiko	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Schwerwiegende Infektionen	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: - SmPC Abschnitt 4.3 – Gegenanzeigen - SmPC Abschnitt 4.4 – Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: keine	Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten zusätzlich zum Melden von Nebenwirkungen und Signaldetektion: - Spontane Follow-Up Form für Infektionen – unspezifische Infektion - Spontane Follow-Up Form für Infektionen – extrapulmonale Tuberkulose - Spontane Follow-Up Form für Infektionen – pulmonale Tuberkulose Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Studie I6T-MC-B004: An Observational Secondary Database Study to Assess the Long-term Safety of Mirikizumab in Routine Clinical Practice Using US Administrative Claims Data.
Schwere Schädigung der Leber	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: SmPC Abschnitt 4.4 – Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung	Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten zusätzlich zum Melden von Nebenwirkungen und Signaldetektion: Spontane Follow-Up Form für Leberfunktionsstörungen Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:

Risiko	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	SmPC Abschnitt 4.8 – Nebenwirkungen Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: keine	Studie I6T-MC-B004: An Observational Secondary Database Study to Assess the Long-term Safety of Mirikizumab in Routine Clinical Practice Using US Administrative Claims Data.
Malignitäten	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: keine Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: keine	Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten zusätzlich zum Melden von Nebenwirkungen und Signaldetektion: Spontane Follow-Up Form für Krebs Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Studie I6T-MC-B004: An Observational Secondary Database Study to Assess the Long-term Safety of Mirikizumab in Routine Clinical Practice Using US Administrative Claims Data.
Schwere kardiale Ereignisse (MACE)	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: keine Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: keine	Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten zusätzlich zum Melden von Nebenwirkungen und Signaldetektion: - Spontane Follow-Up Form für Herzerkrankungen - Spontane Follow-Up Form für Schlaganfall Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Studie I6T-MC-B004: An Observational Secondary Database Study to Assess the Long-term Safety of Mirikizumab in Routine Clinical Practice Using US Administrative Claims Data.
Risiken von Mirikizumab bei schwangeren Frauen und	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:	Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten zusätzlich zum Melden von Nebenwirkungen und Signaldetektion:

Risiko	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
stillenden Frauen	SmPC Abschnitt 4.6 – Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: keine	- Spontane Follow-Up Form zur Sammlung von Daten zur Schwangerschaft – Mütterlich - Spontane Follow-Up Form zur Sammlung von Daten zur Schwangerschaft – Väterlich - Spontane Follow-Up Form zum Ausgang der Schwangerschaft – Mütterlich - Spontane Follow-Up Form zum Ausgang der Schwangerschaft – Väterlich - Spontane Follow-Up Form zum Stillen Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Studie I6T-MC-B003: Observational Study of Pregnancy and Infant Outcomes among Women Exposed to Mirikizumab during Pregnancy in US-Based Administrative Claims Data.
MACE: schwere kardiale Ereignisse; SmPC: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels; US: Vereinigte Staaten (United States).		

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es sind keine über die aufgeführten Anforderungen der Fachinformation und des Risk-Management-Plans (RMP) hinausgehenden Anforderungen für eine qualitätsgesicherte Anwendung zu berücksichtigen.

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

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Angaben wurden der Fachinformation, der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und dem RMP zu Mirikizumab entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Omvoh® 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Omvoh® 100/200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/in einem Fertigpen: Stand: Februar 2025; 2025.
2. Eli Lilly Nederland B.V. Anhang I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Omvoh 2025.
3. Eli Lilly and Company. EU Risk Management Plan (Version 1.2) 2025.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls 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 gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-10 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

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

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-Complex (außer BCG) (GOP: 32670) Thorax-Röntgenaufnahme; Übersichtsaufnahme der Brustorgane, eine Ebene (GOP: 34240)	Vor Beginn der Behandlung sollten Patienten auf eine Infektion mit Tuberkulose (TBC) untersucht werden. Abschnitt 4.4, Seite 1 und 2	Ja
2	Lebertransaminasen- und Bilirubinwerte:	Leberenzyme und Bilirubin sollten zu Behandlungsbeginn und monatlich während der Induktion (ggf.	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)
	GOT (GOP: 32069) GPT (GOP: 32070) Gamma-GT (GOP: 32071) Bilirubin gesamt (GOP: 32058)	einschließlich einer verlängerten Induktionsphase) bestimmt werden. Danach sollten Leberenzyme und Bilirubin (alle 1-4 Monate) gemäß des Versorgungsstandards und nach klinischer Indikation überwacht werden. Abschnitt 4.4, Seite 1 und 2	
BCG: Bacillus Calmette-Guérin; CFP-10: 10 kDa Culture Filtrate Protein; ESAT-6: Early Secreted Antigenic Target 6 kDa; Gamma-GT: Gamma-Glutamyltransferase; GOP: Gebührenordnungsposition; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; TBC: Tuberkulose			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand Fachinformation: Februar 2025 [1].

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

Alle zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-24 sind bereits vollständig im aktuell gültigen Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) abgebildet.

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

Stand EBM: 1. Quartal 2025 [2].

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

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Omvoh® 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Omvoh® 100/200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/in einem Fertigpen: Stand: Februar 2025; 2025.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Online Version des Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 2025/1; 2025. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1._Quartal_2025.pdf, aufgerufen am 05.02.2025.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle

Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Tabelle 3-25: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Num- mer	Studien- titel	Name des Studienre- gisters/der Studien- ergebnis- datenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungs- studie [ja/nein]	Quelle SAS- Auszug	Anzahl der Prüfungs- teil- nehmer über alle Prüf- stellen	Anzahl der Prüfungs- teil- nehmer an deutschen Prüf- stellen
	<Studie 1>	-	-	-	-	-	-	-
	<Studie 2>	-	-	-	-	-	-	-
Gesamt							-	-
In Prozent (%)								-
^a Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)								

Gemäß den Vorgaben müssen für Arzneimittel, die bereits vor dem 1. Januar 2025 in Verkehr gebracht wurden, keine Angaben zum Anteil der Prüfungsteilnehmer an deutschen Studienzentren gemacht werden. Da Mirikizumab am 15. Juli 2023 erstmals in Verkehr gebracht wurde, entfällt die Verpflichtung zur Befüllung von Abschnitt 3.6 sowie der Tabelle 3-25 [1].

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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); Vom 18. Januar 2024; 2024.