

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

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Etrasimod (Velsipity) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	9
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	9
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	10
2.4	Therapiekosten	10
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können	17
3.	Bürokratiekostenermittlung	21
4.	Verfahrensablauf	21

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Etrasimod am 15. April 2024 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 12. April 2024 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Juli 2024 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Etrasimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der

hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Etrasimod nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Etrasimod (Velsipity) gemäß Fachinformation

Velsipity wird angewendet für die Behandlung von Patienten ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 02.10.2024):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Etrasimod:

- Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab oder Ozanimod oder Ustekinumab oder Vedolizumab

- b) Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Etrasimod:

- Adalimumab oder Filgotinib oder Golimumab oder Infliximab oder Ozanimod oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder Vedolizumab

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO 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 nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse 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 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA 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 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.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Neben dem hier zu bewertenden Arzneimittel sind zur Behandlung der Colitis ulcerosa für Erwachsene folgende Arzneimittel zugelassen: 5-Aminosalizylate (Mesalazin, Olsalazin, Sulfasalazin), Azathioprin, Glukokortikoide, TNF- α -Antagonisten (Adalimumab, Golimumab, Infliximab), Interleukin-Inhibitoren (Mirikizumab, Ustekinumab), der Integrin-Inhibitor Vedolizumab, JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib) sowie der Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator Ozanimod.

Für 16- und 17-Jährige sind hingegen neben dem hier zu bewertenden Arzneimittel zur Behandlung der Colitis ulcerosa nur folgende Wirkstoffe zugelassen: 5-Aminosalizylate (Mesalazin, Sulfasalazin), Azathioprin, Glukokortikoide sowie die TNF- α -Antagonisten Infliximab (nur bei schwerer Colitis ulcerosa) und Adalimumab.

- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Die operative Resektion stellt eine patientenindividuelle Einzelfallentscheidung bei Bedarf dar, die nicht den Regelfall abbildet und für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zu berücksichtigen ist.
- zu 3. Es liegt eine Entscheidung des G-BA zur Verordnungsfähigkeit von Escherichia coli in der Indikation Colitis ulcerosa vor. Escherichia coli wurde vom Verordnungsaußchluss nach Anlage III Nr. 22 der Arzneimittel-Richtlinie ausgenommen. Die Verordnung von Escherichia coli Stamm Nissle 1917 ist nur zur Behandlung der Colitis ulcerosa in der Remissionsphase bei Unverträglichkeit von Mesalazin erlaubt.

Des Weiteren liegen im Anwendungsgebiet Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Wirkstoffen nach § 35a SGB V zur Behandlung der Colitis ulcerosa vor. Für den Wirkstoff Vedolizumab der Beschluss vom 8. Januar 2015, für den Wirkstoff Tofacitinib der Beschluss vom 21. Februar 2019, für den Wirkstoff Filgotinib der Beschluss vom 19. Mai 2022, für den Wirkstoff Ozanimod der Beschluss vom 16. Juni 2022, für den Wirkstoff Upadacitinib der Beschluss vom 16. Februar 2023 und für den Wirkstoff Mirikizumab der Beschluss vom 18. Januar 2024.

Zudem liegt ein Beschluss zum Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie, Teil A) von 6-Mercaptopurin zur Immunsuppression in der Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen vor (Beschluss vom 21. Oktober 2021).

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem gemäß § 35a Absatz 7 SGB V die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Anhand der etablierten Therapiealgorithmen und zugelassenen Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet hat der G-BA folgende Aufteilung der Patientengruppen vorgenommen:

- a) Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen
- b) Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

Eine weitere Differenzierung der Patientenpopulation im Sinne von Personen, die auf jegliche biologische Therapien versagt haben, wird aufgrund fehlender abgrenzender Kriterien sowie fehlender einheitlicher Therapieempfehlungen zum jetzigen Zeitpunkt nicht vorgenommen.

Für die zu bewertende Indikation der mittelschweren bis schweren Colitis ulcerosa liegen umfangreiche publizierte Daten sowie Leitlinien vor.

Die konventionelle Behandlung der Colitis ulcerosa umfasst 5-Aminosalizylate, Azathioprin, Glukokortikoide und 6-Mercaptopurin. Diese Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen kommen daher als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Behandlungssituation nicht mehr in Betracht.

Demnach kommen noch als zugelassene medikamentöse Behandlungsoptionen TNF- α -Antagonisten (Adalimumab, Golimumab, Infliximab), Interleukin-Inhibitoren (Mirikizumab, Ustekinumab), JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib), der Integrin-Inhibitor Vedolizumab sowie der Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator Ozanimod als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.

In der aktuellen deutschen S3-Leitlinie² Colitis ulcerosa werden diese Wirkstoffe für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Therapie mit TNF- α -Antagonisten unzureichend angesprochen haben oder nicht mehr darauf ansprechen, gleichermaßen empfohlen. Eine Priorisierung einzelner Wirkstoffe oder Wirkstoffklassen wird aufgrund fehlender oder unzureichender Vergleichsdaten nicht vorgenommen.

Vor dem Hintergrund, dass der Einsatz von JAK-Inhibitoren mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen assoziiert ist³, haben jedoch Filgotinib, Tofacitinib und Upadacitinib in der früheren Behandlungssituation, d.h. nach Versagen oder bei Unverträglichkeit auf eine konventionelle Therapie, aus Sicht des G-BA nicht denselben Stellenwert in der klinischen Versorgung, wie die anderen in den Leitlinien empfohlenen Wirkstoffe. Die JAK-Inhibitoren Filgotinib, Tofacitinib und Upadacitinib werden daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientengruppe a) bestimmt.

Für Patientinnen und Patienten, die eine weitere Therapieeskalation und damit ein breiteres Spektrum an Therapiemöglichkeiten in dieser schwer einzustellenden Behandlungssituation benötigen, da sie bereits unzureichend auf ein Biologikum angesprochen oder dieses nicht vertragen haben (Patientengruppe b), werden die JAK-Inhibitoren Filgotinib, Tofacitinib und Upadacitinib unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der Vortherapie(n) als eine weitere geeignete Therapieoption

² Kucharzik T et al. Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa (Version 6.2). Z Gastroenterol 2024; 62: 769–858

³ siehe Fachinformation zu Xeljanz (Tofacitinib) Stand Oktober 2023, Jyseleca (Filgotinib) Stand Juli 2024, Rinvoq (Upadacitinib) Stand Juli 2024

angesehen und kommen daher für dieses Patientenkollektiv als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Nach Versagen auf eine vorangegangene Therapie mit einem Biologikum, v.a. für Wirkstoffe, die nicht zu der Wirkstoffklasse der TNF- α -Antagonisten gehören, ist die Evidenzlage insgesamt gering. Spezifische Therapieempfehlungen für diese Therapiesituation finden sich in der S3-Leitlinie² nur für ein Versagen auf TNF- α -Antagonisten. Bei primärem oder sekundärem Versagen auf eine Therapie mit TNF- α -Antagonisten sollte nach einer möglichen Therapieintensivierung ein Wechsel auf Interleukin-Inhibitoren (Mirikizumab, Ustekinumab), JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib), den Integrin-Inhibitor Vedolizumab, den Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator Ozanimod oder Calcineurin-Inhibitoren erfolgen. Ein Wechsel auf einen alternativen TNF- α -Antagonisten wird nur bei sekundärem Versagen als eine der Therapieoptionen empfohlen. Calcineurin-Inhibitoren sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen.

Insgesamt wird in dieser Therapielinie ein Wechsel der Wirkstoffklasse oder ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse als zweckmäßig erachtet. Bei einem primären Versagen auf einen TNF- α -Antagonisten wird jedoch ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse aufgrund der geringen Erfolgsrate nicht empfohlen. Grundsätzlich ist bei der Wahl des Wirkstoffes für Patientengruppe b) sowohl die Vortherapie als auch der Zulassungsstatus zu berücksichtigen.

Die Wirkstoffe Upadacitinib und Mirikizumab wurden erst vor kurzem in der Indikation Colitis ulcerosa zugelassen (Zulassung am 22. Juli 2022 bzw. am 26. Mai 2023). Für beide Wirkstoffe konnte im Rahmen der Nutzenbewertung jeweils kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gezeigt werden. Bisher besteht nur begrenzte Erfahrung mit diesen Wirkstoffen in der Versorgung, weshalb der Stellenwert nicht abschließend beurteilbar ist. Insgesamt kommt der G-BA daher zu dem Ergebnis, diese Wirkstoffe weder in Patientengruppe a) noch in Patientengruppe b) als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.

Für den Einsatz von Escherichia coli lassen sich auf Basis der vorliegenden Evidenz keine Empfehlungen zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa nach Versagen konventioneller Therapien oder einer Therapie mit Biologika ableiten.

Zudem wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten, die weiterhin für eine medikamentöse Therapie in Frage kommen, die operative Resektion eine patientenindividuelle Einzelfallentscheidung bei Bedarf darstellt; diese jedoch nicht den Regelfall abbildet. Daher wird die operative Resektion für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

In der Gesamtschau werden für Patientengruppe a) Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, die Wirkstoffe Adalimumab, Golimumab, Infliximab, , Ozanimod, Ustekinumab und Vedolizumab als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen bestimmt.

Für Patientengruppe b) Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, wird ein Wechsel der

Therapie auf Adalimumab, Filgotinib, Golimumab, Infliximab, Ozanimod, Tofacitinib, Ustekinumab oder Vedolizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Dabei ist für alle Optionen sowohl die jeweils erfolgte Vortherapie als auch die Zulassung der jeweiligen Wirkstoffe zu berücksichtigen. So sind für 16- und 17-Jährige nur die TNF- α -Antagonisten Adalimumab und Infliximab (nur bei schwerer Colitis ulcerosa) zugelassen. Folglich kommen auch nur diese Wirkstoffe in beiden Patientengruppen als zweckmäßige Therapieoptionen für 16- und 17-Jährige in Betracht.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Etrasimod wie folgt bewertet:

- a) Für Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, ist der Zusatznutzen nicht belegt.
- b) Für Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Sowohl für Patientengruppe a) als auch für Patientengruppe b) liegen keine direkt vergleichenden Daten von Etrasimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Der pharmazeutische Unternehmer stellt im Dossier die Daten der randomisierten Studie ELEVATE UC 52 zum Vergleich von Etrasimod mit Placebo dar. Eingeschlossen wurden Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf mindestens eine konventionelle Therapie oder mindestens eine Therapie mit einem Biologikum oder einem JAK-Inhibitor unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigten. Während der gesamten 52-wöchigen Studienphase war gemäß des Studienprotokolls der Einsatz aller in der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA aufgeführten Wirkstoffe verboten. Die Studie ist somit nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Etrasimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

In der Gesamtschau ist damit sowohl für Patientengruppe a) Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit aufweisen, als auch für Patientengruppe b) Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist, Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen

haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit aufweisen, ein Zusatznutzen für Etrasimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels „Velsipity“ mit dem Wirkstoff Etrasimod. Etrasimod ist zugelassen zur Behandlung von Patienten ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen
- b) Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

Für beide Patientengruppen liegen keine direkt vergleichenden Studien von Etrasimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Der pharmazeutische Unternehmer stellt im Dossier die Daten der randomisierten Studie ELEVATE UC 52 dar, in der Etrasimod mit Placebo verglichen wird. Aufgrund des somit fehlenden Vergleichs gegenüber einem Wirkstoff der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind die vorgelegten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzen nicht geeignet.

In der Gesamtschau ist damit sowohl für Patientengruppe a) als auch für Patientengruppe b) ein Zusatznutzen für Etrasimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG (Auftrag A24-42) zugrunde gelegt. Darüber hinaus wurde eine weitere Quelle, die vom pharmazeutischen Unternehmer im schriftlichen Stellungnahmeverfahren nachgereicht wurde, berücksichtigt. Die Quelle von Dignass et al. liefert neue Daten zur Prävalenz der Colitis ulcerosa bei Erwachsenen in der GKV im Jahr 2022, die aufgrund ihrer Aktualität bevorzugt werden. Darüber hinaus wird davon ausgegangen, dass die alleinige Berücksichtigung des Anteilswerts von 8,8 % – statt einer Spanne von 3,9 % bis 8,8 % – für Patientinnen und Patienten mit Biologika-Verordnung sachgerecht ist. Zusätzlich werden in Ermangelung geeigneterer Daten für die Aufteilung auf die Patientengruppen a und b die bisherigen Anteilswerte 66 % bzw. 34 % veranschlagt.

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten ist insgesamt dennoch mit Unsicherheiten behaftet. Zum einen werden ausschließlich Erwachsene berücksichtigt, wobei die Anzahl der Patientinnen und Patienten im Alter von 16 und 17 Jahren als verhältnismäßig klein eingeschätzt wird. Zum anderen bleiben in der der Berechnung zugrundeliegenden

Routinedatenanalyse Patientinnen und Patienten unberücksichtigt, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, jedoch (noch) nicht auf ein Biologikum umgestellt wurden.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Velsipity (Wirkstoff: Etrasimod) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. April 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/velsipity-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Etrasimod sollte durch in der Therapie mit Colitis ulcerosa erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten (inkl. schwangerschaftsspezifischer Patientenpass) enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Etrasimod potentiell auftretenden Nebenwirkungen sowie zur embryo-fetalen Toxizität.

Vor Beginn der Behandlung mit Etrasimod sollte bei allen Patientinnen und Patienten ein Elektrokardiogramm (EKG) erstellt werden, um vorbestehende Herzanomalien festzustellen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. September 2024).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Neben dem zu bewertenden Arzneimittel Etrasimod sind für Jugendliche ab 16 Jahren nur die Wirkstoffe Adalimumab und Infliximab zugelassen.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der

Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht ab 16 Jahre 66,5 kg und ab 18 Jahre 77,7 kg)⁴.

Behandlungsdauer:

- a) Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Etrasimod	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab) oder Vedolizumab oder Ustekinumab oder Ozanimod)				
Adalimumab	kontinuierlich, alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Golimumab	kontinuierlich, alle 28 Tage	13,0	1	13,0
Infliximab ⁵	kontinuierlich alle 56 Tage	6,5	1	6,5
Infliximab	kontinuierlich alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Vedolizumab	kontinuierlich alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Ustekinumab	kontinuierlich, alle 84 Tage	4,3	1	4,3
Ozanimod	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0

4 Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

5 Berechnung für Jugendliche ab 16 Jahren

- b) Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Etrasimod	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder Filgotinib oder Ozanimod oder einen TNF- α -Antagonisten (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab)				
Vedolizumab	kontinuierlich alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Tofacitinib	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
Ustekinumab	kontinuierlich, alle 84 Tage	4,3	1	4,3
Filgotinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Ozanimod	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Adalimumab	kontinuierlich, alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Golimumab	kontinuierlich, alle 28 Tage	13,0	1	13,0
Infliximab ⁵	kontinuierlich alle 56 Tage	6,5	1	6,5
Infliximab	kontinuierlich alle 14 Tage	26,1	1	26,1

Verbrauch:

- a) Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Etrasimod	2 mg	2 mg	1 x 2 mg	365,0	365 x 2 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab) oder Vedolizumab oder Ustekinumab oder Ozanimod)					
Adalimumab ⁵	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	26,1	26,1 x 80 mg
Adalimumab	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	26,1	26,1 x 40 mg
Golimumab	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	13,0	13,0 x 50 mg
Infliximab ⁵	5 mg/kg KG = 332,5 mg	332,5 mg	1 x 330 mg	6,5	6,5 x 330 mg
Infliximab	120 mg	120 mg	1 x 120 mg	26,1	26,1 x 120 mg
Vedolizumab	108 mg	108 mg	1 x 108 mg	26,1	26,1 x 108 mg
Ustekinumab	90 mg	90 mg	1 x 90 mg	4,3	4,3 x 90 mg
Ozanimod	0,92 mg	0,92 mg	1 x 0,92 mg	365,0	365 x 0,92 mg

- b) Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Etrasimod	2 mg	2 mg	1 x 2 mg	365,0	365 x 2 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder Filgotinib oder Ozanimod oder einen TNF- α -Antagonisten (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab)					
Vedolizumab	108 mg	108 mg	1 x 108 mg	26,1	26,1 x 108 mg
Tofacitinib	5 mg	10 mg	2 x 5 mg	365,0	730 x 5 mg
Ustekinumab	90 mg	90 mg	1 x 90 mg	4,3	4,3 x 90 mg
Filgotinib	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	365,0	365 x 200 mg
Ozanimod	0,92 mg	0,92 mg	1 x 0,92 mg	365,0	365 x 0,92 mg
Adalimumab ⁵	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	26,1	26,1 x 80 mg
Adalimumab	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	26,1	26,1 x 40 mg
Golimumab	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	13,0	13,0 x 50 mg
Infliximab ⁵	5 mg/kg KG = 332,5 mg	332,5 mg	1 x 330 mg	6,5	6,5 x 330 mg
Infliximab	120 mg	120 mg	1 x 120 mg	26,1	26,1 x 120 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

- a) Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

und

- b) Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Etrasimod 2 mg	98 FTA	4 183,54 €	2,00 €	235,63 €	3 945,91 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Adalimumab 80 mg ^{5,6}	3 ILO	2 804,97 €	2,00 €	0,00 €	2 802,97 €
Adalimumab 40 mg ⁶	6 ILO	2 804,97 €	2,00 €	0,00 €	2 802,97 €
Filgotinib 200 mg	90 FTA	3 048,17 €	2,00 €	170,79 €	2 875,38 €
Golimumab 50 mg ⁶	3 IFE	2 548,84 €	2,00 €	0,00 €	2 546,84 €
Infliximab 100 mg ^{5,6}	3 PIK	2 108,56 €	2,00 €	167,33 €	1 939,23 €
Infliximab 120 mg	6 IFE	4 118,45 €	2,00 €	231,91 €	3 884,54 €
Ozanimod 0,92 mg	98 HKP	5 469,17 €	2,00 €	309,05 €	5 158,12 €
Tofacitinib 5 mg	182 FTA	2 924,03 €	2,00 €	0,00 €	2 922,03 €
Ustekinumab 90 mg	1 ILO	3 490,00 €	2,00 €	196,02 €	3 291,98 €
Vedolizumab 108 mg	6 ILO	3 632,34 €	2,00 €	204,15 €	3 426,19 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln; IFE = Injektionslösung in einer Fertigspritze; ILO = Injektionslösung; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates					

Stand Lauer-Tabax: 15. September 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für

6 Festbetrag

zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Vor der Anwendung der Wirkstoffe Adalimumab, Golimumab, Infliximab; Vedolizumab, Ustekinumab, Tofacitinib und Filgotinib sind die Patientinnen und Patienten auf aktive und auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen zu untersuchen. Zudem sind die Patientinnen und Patienten vor Beginn einer Therapie mit den TNF- α -Inhibitoren (Adalimumab, Golimumab und Infliximab) und JAK Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib) der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind auf das Vorliegen einer Infektion mit Hepatitis B zu testen, bevor die jeweilige Behandlung eingeleitet wird. Für die Diagnostik zum Ausschluss einer chronischen Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. In bestimmten Fallkonstellationen können weitere Schritte gemäß aktueller Leitlinienempfehlungen⁷ notwendig werden.

a) Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

und

b) Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patientin/ Patient pro Jahr
Adalimumab Golimumab Infliximab Vedolizumab Ustekinumab Tofacitinib Filgotinib	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium	1	58,00 €	58,00 €

7 S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion; AWMF-Register-Nr.: 021/011; https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-011l_S3_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion_2021-07.pdf

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patientin/ Patient pro Jahr
	tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)			
	Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1	17,42 €	17,42 €
Adalimumab Golimumab Infliximab Vedolizumab Ustekinumab Tofacitinib Filgotinib	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €

Stand Lauer-Taxe: 15. September 2024

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 1. Oktober 2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu

Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel Verfo des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des

Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

- a) Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Etrasimod (Velsipity); Velsipity® 2 mg Filmtabletten; Stand: August 2024

- b) Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Etrasimod (Velsipity); Velsipity® 2 mg Filmtabletten; Stand: August 2024

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 23. Mai 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 23. Januar 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie angepasst.

Am 12. April 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Etrasimod beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. April 2024 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Etrasimod beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. Juli 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Juli 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche

Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. August 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 26. August 2024 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 24. September 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. Oktober 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	23. Mai 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	23. Januar 2024	Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Positive Opinion
AG § 35a	14. August 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	26. August 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	4. September 2024 18. September 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. September 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. Oktober 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 2. Oktober 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken