

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Etrasimod (Velsipity®)

PFIZER PHARMA GmbH

Als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers
Pfizer Europe MA EEIG

Modul 3 A

*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*

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

Stand: 12.04.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	29
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	39
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	44
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	53
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	54
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	55
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	71
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	71
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	81
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	89
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	92
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	105
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	107
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	108
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	109
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	112
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	112
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	123
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	124
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	125
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	131
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	132
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	132
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	133
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	140

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Unterkategorien der CU gemäß ICD-10-Kodierung	27
Tabelle 3-2: Einteilung einer CU entsprechend der Montreal-Klassifikation nach Ausdehnung und Krankheitsaktivität (131)	28
Tabelle 3-3: Inzidenzzahlen der CU in Deutschland	40
Tabelle 3-4: Perioden-Prävalenzraten der CU in Deutschland	41
Tabelle 3-5: Fünf-Jahres-Prognosen für die Inzidenz der CU	43
Tabelle 3-6: Berechnung der Prävalenz der CU unter Annahme einer jährlichen Steigerung um ca. 5,5 %	43
Tabelle 3-7: Fünf-Jahres-Prognosen für die Prävalenz der CU	44
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation	45
Tabelle 3-9: Anzahl Patient:innen ≥ 16 Jahre mit einer CU-Erkrankung	48
Tabelle 3-10: Anzahl Patient:innen ≥ 16 Jahre mit einer aktiven CU-Erkrankung, die mit einem Biologikum behandelt werden	49
Tabelle 3-11: Anzahl Patient:innen ≥ 16 Jahre mit einer CU-Erkrankung, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht verträgt	50
Tabelle 3-12: Anzahl Patient:innen ≥ 16 Jahre mit einer CU-Erkrankung, die auf eine Therapie mit einem Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen	51
Tabelle 3-13: Zusammenfassung der Rechenschritte zur Ableitung der Patientenzahlen	52
Tabelle 3-14: Anzahl der Patient:innen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	54
Tabelle 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	72
Tabelle 3-16: Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	78
Tabelle 3-17: Jahresverbrauch pro Patient:in (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	81
Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	89
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	93
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	99
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ..	100

Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	105
Tabelle 3-23: Zusammenfassung der Sicherheitsaspekte.....	125
Tabelle 3-24: Laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten.....	126
Tabelle 3-25: Zusammenfassende Darstellung der Maßnahmen zur Risikominimierung.....	128
Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	134

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Prädefinierte Kurven der Verlaufsformen der CU, jeweils von der Diagnose bis zum 10-Jahres-Follow-up von 373 nicht operierten Patient:innen aus der IBSEN-Kohorte (69)	21
Abbildung 3-2: Altersspezifische Anteil an CU- Erkrankten mit schwerem Verlauf in den Jahren 2008-2010 (107)	25
Abbildung 3-3: Flussdiagramm zur Herleitung der Zielpopulation	47

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AOK	Allgemeine Ortskrankenkassen
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANCA	Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper
APC	Antigenpräsentierende Zelle (antigen-presenting cells)
ASCA	Antikörper gegen <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
AVP	Apothekenverbrauchspreis
AZA	Azathioprin
CED	Chronisch-entzündliche Darmerkrankung
CU	Colitis ulcerosa
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
ESR	Erythrozytensedimentationsrate
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
HBc	Hepatitis B-core
HBs	Hepatitis B-surface
HbsAg	Hepatitis B-surface Antigen
HBV	Hepatitis B-Virus
HR	Hazard Ratio
IBSEN	Inflammatory Bowel South-Eastern Norway
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
IFN	Interferon
IL	Interleukin
IU	International Unit
JAK	Januskinase
KBV	Kassenärztlichen Bundesvereinigung
LPS	Lipopolysaccharid
MC	Morbus Crohn

NK	Natürliche Killerzellen
PRR	Mustererkennungsrezeptoren (patterns recognition receptors)
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
PZN	Pharmazentralnummer
RNA	Ribonukleinsäure
S1P	Sphingosin-1-Phosphat
SGB	Sozialgesetzbuch
STAT	Signal transducers and activators of transcription
Th	T-Helfer-Zellen
TNF	Tumornekrosefaktor
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Etrasimod ist indiziert zur Behandlung von Patient:innen ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen (1).

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wurden folgende vier Populationen mit entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) bestimmt:

- Population a) **Erwachsene** mit mittelschwerer bis schwerer CU, die auf eine **konventionelle Therapie** unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen.
 - Ein Tumornekrosefaktor (TNF)- α -Antagonist (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab) *oder* Ustekinumab *oder* Vedolizumab *oder* Mirikizumab *oder* Ozanimod.
- Population b) **Erwachsene** mit mittelschwerer bis schwerer CU, die auf ein **Biologikum** unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen.
 - Ein Wechsel der Therapie auf Vedolizumab *oder* einen Januskinase (JAK)-Inhibitoren (Tofacitinib oder Filgotinib oder Upadacitinib) *oder* Ustekinumab *oder* Mirikizumab *oder* Ozanimod *oder* einen TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab), jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n).
- Population c) **Patient:innen von 16 bis < 18 Jahren** mit mittelschwerer bis schwerer CU, die auf eine **konventionelle Therapie** unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen.
 - Adalimumab *oder* Infliximab.
- Population d) **Patient:innen von 16 bis < 18 Jahren** mit mittelschwerer bis schwerer CU, die auf ein **Biologikum** unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen.
 - Ein Wechsel der Therapie auf Adalimumab *oder* Infliximab, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 0).

Am 26. Mai 2023 fand ein Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur zVT statt (2023-B-054). In diesem Beratungsgespräch legte der G-BA in Bezugnahme auf

das in der Beratungsanforderung übermittelte geplante Anwendungsgebiet von Etrasimod folgende zVT fest (2):

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Etrasimod:

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

- b) **Erwachsene** mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf ein **Biologikum** (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) oder JAK-Inhibitor unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Etrasimod:

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

- c) **Patient:innen von 16 und < 18 Jahren** mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine **konventionelle Therapie** unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Etrasimod:

Adalimumab *oder* Infliximab.

- d) **Patient:innen von 16 und < 18 Jahren** mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf ein **Biologikum** (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) oder JAK-Inhibitor unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Etrasimod:

Ein Wechsel der Therapie auf Adalimumab *oder* Infliximab, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige

Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die PFIZER PHARMA GmbH stimmt mit der Festlegung des G-BA hinsichtlich der zVT überein und ergänzt diese um die Wirkstoffe Mirikizumab und Ozanimod für die Patientenpopulation a) sowie um die Wirkstoffe Filgotinib, Upadacitinib, Mirikizumab und Ozanimod für die Patientenpopulation b). Die Ergänzungen der genannten Wirkstoffe liegen darin begründet, dass diese Wirkstoffe in Deutschland zugelassen sind, in der Versorgung der CU eine Rolle spielen und folglich Bestandteil der zVT sein sollten. Die Wirkstoffe Ozanimod, und Filgotinib werden in der aktuellen S3-Leitlinie als Therapieoption neben den vom G-BA genannten Wirkstoffen aufgeführt (3) und wurden auch vom G-BA in den Tragenden Gründen zu Mirikizumab als zVT ergänzt (4). Mirikizumab, welches erst nach dem Beratungsgespräch die Zulassung für das Anwendungsgebiet erlangt hat, konnte neben Upadacitinib ebenfalls als mögliche Therapieoption identifiziert werden. Beide Therapieoptionen werden aufgrund ihrer kürzlichen Zulassung noch nicht in europäischen Leitlinien erwähnt. Upadacitinib wird aber bereits in den Handlungsempfehlungen des britischen National Institute für Health and Care Excellence (NICE) als Therapieoption bei Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer CU, die auf eine konventionelle oder fortgeschrittene Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben, empfohlen (5). Um die aktuellste Therapielandschaft abzubilden, werden die genannten Wirkstoffe folglich ergänzend als zVT in Betracht gezogen.

Ergänzend ist zu erwähnen, dass sich das Anwendungsgebiet von Etrasimod nach dem Beratungsgespräch mit dem G-BA geändert hat. Das Anwendungsgebiet lautet nun: „Etrasimod ist indiziert zur Behandlung von Patient:innen ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen“. Beim Beratungsantrag wurde von folgendem Anwendungsgebiet ausgegangen: „Etrasimod ist indiziert zur Behandlung von Patient:innen ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle oder fortgeschrittene Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben“.

Die PFIZER PHARMA GmbH geht davon aus, dass die Änderungen des Anwendungsgebietes keine Auswirkungen auf die Bestimmung der zVT hat.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Es wurden die aktuell gültige Fachinformation von Etrasimod, die Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem G-BA sowie aktuelle Leitlinien und Handlungsempfehlungen in der Indikation herangezogen (1–3, 5).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Pfizer Europe MA EEIG. Velsipity®2mg Filmtabletten: Fachinformation: Stand Februar 2024; 2024 [Data on File].
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsantrag gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2023-B-054: Vorgangsnummer: 2023-B-054; 2023.
3. Kucharzik T, Dignass AU, Atreya R, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K et al. Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa (Version 6.1): Februar 2023 – AWMF-Registriernummer: 021-009; 2023 [Abgerufen am: 20.02.2024]. Abrufbar unter: URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-009l_S3_Colitis-ulcerosa_2023-03.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Mirikizumab (Colitis Ulcerosa, vorbehandelt); 2024 [Abgerufen am: 19.01.2024]. Abrufbar unter: URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10144/2024-01-18_AM-RL-XII_Mirikizumab_D-950_TrG.pdf.
5. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Upadacitinib for treating moderately to severely active ulcerative colitis: Stand: 4. Januar 2023; 2023 [Abgerufen am: 10.02.2023]. Abrufbar unter: URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta856/resources/upadacitinib-for-treating-moderately-to-severely-active-ulcerative-colitis-pdf-82613555579077>.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Beschreibung der Erkrankung

CU ist eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung (CED) und ist neben Morbus Crohn (MC) der häufigste Vertreter. Bei der CU ist in Abgrenzung zu MC ausschließlich der Dickdarm (Kolon) betroffen (1). Die entzündlichen Veränderungen, wie z. B. Ulzerationen, welche überwiegend in der Schleimhaut (Mukosa) und teilweise auch in der Submukosa auftreten, beginnen typischerweise im Mastdarm (Rektum) und können sich kontinuierlich über das gesamte Kolon ausdehnen (2, 3). Je nach Ausbreitungsmuster wird zwischen einer Proktitis (nur Rektum betroffen), einer Linksseitenkolitis (Befall des Kolons bis zur Krümmung [Flexur] in der linken Körperhälfte) und einer ausgedehnten Kolitis, bei der die Erkrankung über die linke Flexur hinausgeht, unterschieden (4).

Die CU ist gekennzeichnet durch einen meist schubförmigen Verlauf mit Phasen relativer Erleichterung (Remission), die sich mit akuten Schüben abwechseln. Zu den Leitsymptomen während des akuten Schubes gehören blutiger Durchfall, teils mit Schleim- oder Eiterbeimengungen, rektale Blutungen, eine erhöhte Stuhlfrequenz, die mit sehr vielen, kleinen Stuhlentleerungen einhergeht, krampfartige Bauchschmerzen sowie ein ausgeprägter und schmerzhafter Stuhldrang („Bowel Urgency“, auch als imperativer Stuhlgang bezeichnet) unter dem es zu Stuhlinkontinenz kommen kann (1). Bei schweren Schüben können systemische Begleitsymptome wie Fieber, Tachykardie und Anämie sowie Gewichtsverlust auftreten (1). Ein Schub kann mehrere Wochen lang andauern.

Neben der eigentlichen physischen Krankheitslast der CU leiden die Patient:innen unter einer signifikanten Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, vor allem unter aktiver Erkrankung (5, 6). Insbesondere die bei einer aktiven CU auftretenden gastrointestinalen Symptome und Stuhlinkontinenz führen zu einer massiven Verschlechterung der Lebensqualität und haben einen signifikant negativen Einfluss auf das soziale und psychische Wohlergehen sowie auch auf das berufliche Leben der Betroffenen (5, 7, 8). In Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität sind Betroffene nicht nur im Berufsalltag oder Schulalltag (bspw. durch vermehrte krankheitsbedingte Arbeitsausfälle) eingeschränkt, sondern auch in der Gestaltung des täglichen Lebens. Für sehr viele Patient:innen geht ein besonders hoher Leidensdruck vom plötzlichen Stuhldrang (Bowel Urgency) unter aktiver

Erkrankung aus. Nicht zuletzt aufgrund der Unvorhersehbarkeit sind viele Betroffene stark eingeschränkt in der Planung von Freizeitaktivitäten bzw. vermeiden gänzlich soziale Aktivitäten. Bowel Urgency ist für viele Patient:innen verbunden mit einem Gefühl von Scham und wirkt sich negativ auf das Sexualleben aus (9). Zudem leiden Patient:innen mit aktiver Erkrankung häufig unter Depression, Angststörung und Fatigue (5, 10).

Geschlechts- oder altersspezifische Besonderheiten

Von der CU sind sowohl Frauen, als auch Männer gleichermaßen betroffen (11–13). Die höchsten Inzidenzraten der CU liegen zwischen dem zweiten und vierten Lebensjahrzehnt (1, 4), wobei in einem systematischen Review zur weltweiten Inzidenz und Prävalenz der CU in ungefähr der Hälfte der ausgewerteten Studien ein Neuerkrankungsgipfel zwischen dem 20. und 29. Lebensjahr berichtet wurde (11). Ein weiterer niedrigerer Neuerkrankungsgipfel wurde im selben Review um die sechste Lebensdekade berichtet (11). Damit beginnt für viele Patient:innen die Erkrankung bereits während der Schulzeit oder Berufsausbildung und dauert über ihr gesamtes berufliches Leben an (14).

Junge Patient:innen zeigen häufiger schwere Verläufe und haben durch die schwere Symptomatik einen besonders hohen Leidensdruck. Während sich bei Erwachsenen die Erkrankung häufig auf den rektosigmoidalen Bereich begrenzt, ist in über 80 % der pädiatrischen Patient:innen der gesamte Dickdarm (Pancolitis) betroffen (15). Die CU wirkt sich zudem negativ auf Wachstum und Entwicklung allgemein, sowie Knochenwachstum und psychosozialer Funktion aus (16). Aufgrund der aggressiveren Verläufe bedarf es bei pädiatrischen Patient:innen zudem häufiger einer Eskalation medikamentöser und operativer Intervention (15). Die eigene Lebensplanung wird folglich durch die CU mitunter sehr stark eingeschränkt. In der zweiten und dritten Lebensdekade sind die Familiengründung, die berufliche Karriere und der langfristige Erhalt der Arbeitsfähigkeit besonders wichtig, um ein unabhängiges und selbstbestimmtes Leben zu führen. Es besteht ein höheres Risiko durch eine CU arbeitsunfähig zu werden (17). Darüber hinaus haben pädiatrische Patient:innen mit CED bereits im Kindesalter als auch später im Lauf des Lebens ein erhöhtes Risiko für maligne Erkrankungen, insbesondere im gastrointestinalen Bereich (18). Die Notwendigkeit einer lang anhaltenden Remission und weitgehenden Symptombefreiheit ist somit das oberste Therapieziel der Behandlung einer CU, insbesondere für Patient:innen, die sich in der Phase des Wachstums und der Entwicklung befinden.

Der Remissionserhalt steigert die Lebensqualität der Patient:innen und wirkt sich positiv auf die Produktivität, die Aufnahme von Beschäftigungsverhältnissen und den Rückgang von Rentenbezügen aus (19). Hingegen führt eine aktive Erkrankung zu Beeinträchtigungen des Berufsleben (5, 8). Für die Gesellschaft fallen durch die eingeschränkte Arbeitsfähigkeit dieser Patient:innen umfangreiche indirekte Kosten (Arbeitsausfälle, Renten) an. Die Zahl der durch CU (erfasst als Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme [ICD-]10 K51) bedingten Arbeitsunfähigkeitsfälle je 100.000 Pflichtmitgliedern der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) lag 2008 bei 81,3; die Zahl der Arbeitsunfähigkeitstage bei 1.124,7 (20). Die Zahl der Rentenzugänge wegen verminderter

Erwerbsfähigkeit aufgrund von CU lag 2015 (aktuellste Zahlen) bei 225 je 100.000 aktiv Versicherten (21).

Ätiologie

Die genauen Ursachen für die Entstehung der CU sind multifaktoriell und nicht abschließend aufgeklärt. Es wird ein komplexes Zusammenspiel aus genetischer Prädisposition, einer fehlregulierten Immunantwort, veränderter Zusammensetzung der Darmflora und Umwelteinflüssen vermutet (1). Ein 10 bis 15-mal erhöhtes Erkrankungsrisiko für Verwandte ersten Grades von CU-Patient:innen und über 160 bekannte Risikogene sprechen für eine genetische Komponente (4, 22). Insgesamt sind zwei Drittel dieser Genloci charakteristisch für CED und davon 23 Loci ausschließlich mit CU assoziiert (23). Unter den identifizierten Loci befinden sich Zytokin- oder Zytokinrezeptor-kodierende Gene, deren Signaltransduktion über den Januskinase (JAK)/ Signal transducers and activators of transcription (STAT)-Weg laufen; z. B. Interleukin (IL)-23R, IL-10, Interferon (IFN)- γ oder IL-12B (23). Die familiäre Anhäufung von CED lässt sich dadurch allerdings nur zu einem Teil erklären. Zwillingsstudien zeigen, dass lediglich 16 % der eineiigen Zwillingspaare konkordant für CED sind; bei zweieiigen Zwillingspaaren sinkt die Konkordanz auf 1,6 % (CU) bzw. 3,5 % (MC) (24).

Als weitere Ursache für die Entstehung einer CED wird angenommen, dass eine gestörte Kommunikation zwischen Mikroorganismen und Komponenten des mukosalen Immunsystems vorliegt. Durch Umwelteinflüsse, insbesondere als Folge der Industrialisierung und Urbanisierung, kann sich die Zusammensetzung und Diversität der Mikrobiota verändert haben (23, 25, 26). In Tiermodellen für CED zeigte sich eine verringerte Diversität der Mikrobiota (Dysbiose), die in Zusammenhang mit der Entstehung von CED gebracht wird (27–29). So könnte die im letzten Jahrhundert deutlich verbesserte Hygiene die Zusammensetzung der Mikrobiota verändert haben und damit bei der Auslösung der CU eine Rolle spielen. Auch die Einnahme von Medikamenten (z. B. häufige Antibiotikagaben im Kindes- und Jugendalter) und bestimmte Infektionen (wie z. B. perinatale Infektionen, Masern und Infektionen mit Mykobakterien) werden als auslösende Faktoren diskutiert (1, 4, 23, 26). Die Durchführung einer Appendektomie hingegen hat auf die Entwicklung einer CU augenscheinlich einen protektiven Effekt (30–32). Ebenfalls werden Ernährung, Rauchen und andere Lebensgewohnheiten wie wenig Bewegung im Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für CU genannt (30, 33). Zu den Auslösern von akuten Schüben zählen Stress, häufige Schmerzmitteleinnahme (nicht-steroidale Antirheumatika), gastrointestinale Infekte, Lebensmittelintoxikationen und Schlafmangel (1).

Das Auftreten von CED unterliegt offenbar auch einem geografischen Muster (25, 26). Städtische Bevölkerungsgruppen scheinen stärker von CU betroffen zu sein als die ländlichen. Zusätzlich können kulturell und finanziell bedingte Hindernisse bei sozial schwächeren Patient:innen die Diagnose erschweren und die Vergleichbarkeit von Daten unterschiedlicher ethnischer Gruppen einschränken (34). Es wurde auch ein Nord-Süd-Gefälle für die Inzidenz der CED in Europa und den USA erkannt mit einer höheren Rate in nördlichen Regionen im Vergleich zu südlichen Regionen (35, 36). Neuere Erkenntnisse zeigen auch erhöhte Inzidenzen für CED in Australien und Neuseeland, sowie in Asien und Entwicklungsländern (32, 37). Die

beobachteten geografischen Unterschiede können auch auf einen unterschiedlichen Lebensstil (unterschiedliche soziale, finanzielle und hygienische Bedingungen, unterschiedliche Ernährung) und die teilweise beobachteten ethnischen Unterschiede zurückzuführen sein (26, 30, 32, 37).

Pathogenese

Die Pathogenese der CU ist multifaktoriell und im Detail nicht eindeutig geklärt (1, 38). Das Zusammenspiel von Risikofaktoren (genetische Prädisposition, epitheliale Defekte der Darmbarriere, eine dysregulierte Immunantwort sowie Umweltfaktoren) wirkt sich auf Komponenten der angeborenen und erworbenen Immunantwort aus und trägt zur fehlenden immunologischen Toleranz bei. Die Folge ist eine überschießende mukosale Immunantwort unabhängig davon, ob pathogene Organismen vorhanden sind oder nicht. Dies mündet in eine chronische Entzündung des Darms (38, 39). Charakteristisch für eine CU ist die Infiltration entzündlicher Zellen, insbesondere aktivierter Effektor-T-Helfer-Zellen (Th)-Lymphozyten, in das Gewebe der Darmmukosa (40) und die damit verbundene proinflammatorische Wirkung der sezernierten Entzündungsmediatoren. Das Th-Lymphozyten-Profil lässt sich bei der CU allerdings nicht einfach charakterisieren. Es zeigt sich eine Art atypische Th2-Immunantwort: sogenannte natürliche Killerzellen (NK-Zellen) produzieren bei einer CU hauptsächlich IL-13 und -5; gleichzeitig können aber die bei einer regulären Th2-Immunantwort erhöhten Konzentrationen von IL-4 und -5 bei einer CU schwanken (38). Die Immunreaktion erfolgt auch über Th17-Zellen (41), welche normalerweise die Aufgabe haben, die Darmmukosa gegen extrazelluläre Mikroorganismen wie Bakterien oder Pilze zu schützen (42). Aufgrund der Flexibilität und Wandelbarkeit dieser Zellen und des von ihnen ausgeschütteten Spektrums an proinflammatorischen Zytokinen einerseits, aber auch antiinflammatorischen Zytokinen andererseits, kommt ihnen eine wichtige Rolle bei der Entstehung von CED zu (43–45).

Eine Reihe von Schlüssel-Zytokinen bei chronisch entzündlichen Erkrankungen, so auch bei der CU, namentlich IFN- γ , sowie IL-2, -6, -7, -12, -13, -15, -21, -22 und -23, nutzen den JAK/STAT-Signalweg (44, 46–50). Die Aktivierung von JAK stimuliert die Proliferation, Differenzierung und Migration von Zellen, insbesondere die Differenzierung der T- und B-Lymphozyten.

Die Komponenten der unspezifischen Immunantwort umfassen die intestinale epitheliale Barriere, Immunzellen (Makrophagen, NK-Zellen, dendritische Zellen) und Immunmoleküle (Defensine und Mustererkennungsrezeptoren [pattern recognition receptors, PRR] wie z. B. Toll-like Rezeptoren) des angeborenen Immunsystems. In der CU verursachen Barrieredefekte (u. a. die Lockerung des Epithelzellverbandes durch Defekte in den Zell-Zell-Verbindungen, den Tight Junction-Proteinkomplexen) und die Störung protektiver Mechanismen (Schleimsekretion, Defensine und epitheliale Wundheilung) (40, 51, 52) eine erhöhte Permeabilität des Darms, was zu einer erhöhten Aufnahme luminaler Antigene und Mikroorganismen führt. Der Abbau der intestinalen Barriere führt sekundär auch zu einer vermehrten Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine wie z. B. TNF, IL-1 oder IL-13 (31).

Bei einer CU liegt eine „fehlgeleitete“ Immunantwort gegen kommensale Bakterien, für die im gesunden Darm eigentlich eine natürliche Toleranz besteht, vor. Dadurch kommt es zu einer Dysbiose (einer Veränderung in der natürlichen Zusammensetzung der mikrobiellen Darmflora). Gleichzeitig werden nach Erkennung der luminalen Antigene durch PRR der Makrophagen verstärkt pro-entzündliche Zytokine und Chemokine (TNF, IL-1 β , -6 oder -12 und IFN- γ) sezerniert (38, 53). Die daraus resultierende Vasodilatation sowie die zusätzlich erhöhte intestinale Permeabilität führen zur Aktivierung des Komplement-Systems und zur Einwanderung weiterer Entzündungszellen (Neutrophile und Monozyten) in das Gewebe (54). Es entsteht eine lokale Entzündung. Außerdem werden gewebeständige dendritische Zellen (antigen-presenting cells, APC) durch Antigenbindung an ihre PRR (z. B. Lipopolysaccharid [LPS]-Rezeptor) aktiviert. Um eine erworbene Immunantwort in der Darmwand zu vermitteln, müssen T-Lymphozyten zum Darm dirigiert werden (55).

Bei der Migration der Lymphozyten kommen den Sphingosin-1-Phosphat (S1P)-Rezeptoren, welche im lymphatischen Gewebe und auf der Zelloberfläche von Lymphozyten exprimiert werden, eine wichtige Rolle zu. Die Lymphozyten wandern dabei entlang eines Konzentrationsgefälles von S1P, dem natürlichen Liganden der S1P-Rezeptoren, zwischen dem lymphatischen Gewebe, welches eine niedrige S1P-Konzentration aufweist, hin zu Kompartimenten mit hoher S1P-Konzentration wie dem Blutkreislauf und entzündetem Gewebe (56–58). Bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen liegt eine Dysregulation in der Synthese und dem Abbau von S1P im entzündeten Gewebe vor, was zu einer vermehrten Produktion von intestinalem S1P und somit zu einer vermehrten Einwanderung am Entzündungsgeschehen beteiligter Immunzellen führt (58, 59). Bei Patient:innen mit CU konnte zudem eine vermehrte Expression der Sphingosinkinase 1, einem Enzym das maßgeblich an der Synthese von S1P beteiligt ist, nachgewiesen werden (59).

Weitere wichtige Moleküle der transendothelialen Leukozyten-Migration sind das Leukozytenfunktion-assoziierte Antigen-1 (leukocyte function associated antigen-1, LFA-1 oder α L β 2) und die beiden α 4-Integrine α 4 β 1 und α 4 β 7. Mucosal addressin cellular adhesion molecule (MAdCAM)-1 wird gewebespezifisch auf dem Endothel der intestinalen Mukosa sowie auf darmassoziiertem lymphatischem Gewebe exprimiert (55, 60). Die MAdCAM-1-Expression ist im entzündeten Darm erhöht (55, 60), was zu einer erhöhten Aufnahme darmspezifischer Th-Lymphozyten in die Lamina propria führt.

In der Lamina propria aktivierte Th-Lymphozyten sezernieren weitere Chemokine und Zytokine, was zu einer verstärkten und andauernden Aktivierung weiterer Th-Lymphozyten führen kann (61). Dieser positive Feedback-Mechanismus ist vermutlich verantwortlich für das chronische Erscheinungsbild der CU. Die für CED charakteristischen Gewebeschädigungen finden sich vor allem in Bereichen, die stark mit aktivierten Th-Zellen infiltriert sind (62). Im physiologischen Zustand erfolgen nach der Aktivierung der Th-Lymphozyten der programmierte Zelltod (Apoptose) und damit die Aufrechterhaltung der intestinalen Homöostase. Während einer CED weisen die Th-Lymphozyten unter erhöhtem Zytokineinfluss auch eine erhöhte Schwelle für das Auslösen einer Apoptose auf, wodurch die Akkumulation von Th-Lymphozyten in der Darmmukosa zusätzlich verstärkt wird (53).

Diagnostik

Die CU kann ein komplexes Krankheitsbild aufweisen, was eine gesicherte Diagnose erschwert. Die deutsche S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der CU spricht sich für eine kombinierte Diagnostik aus Anamnese, klinischer Untersuchung, laborchemischen, endoskopischen, histopathologischen und sonografischen Befunden aus (22).

Klinische Untersuchung/Anamnese

Bei Verdacht auf eine CU sollte eine detaillierte körperliche Untersuchung und Anamnese über Art und Beginn der Symptome, eine kürzliche Reiseanamnese, Nahrungsmittelunverträglichkeiten, Kontakte mit infektiösen Durchfallerkrankungen, Impfstatus, Raucheranamnese, Familienanamnese und die Medikamentenanamnese (insbesondere bez. Antibiotika und nicht-steroidaler Antirheumatika) erfolgen (14, 22). Bei Erstdiagnose und beim Auftreten spezifischer Symptome soll eine komplette körperliche Untersuchung inklusive einer oralen und perianalen Inspektion, einer rektalen Untersuchung und einer Beachtung eventuell vorliegender extraintestinaler Manifestationen erfolgen (22).

Bei bestätigter Diagnose sollte weiterhin der Impfstatus, die Raucheranamnese, die Familien- und Sozialanamnese und die Frage nach einer eventuell vorliegenden Depression geklärt werden. Weiterhin wird das Erfragen nach extraintestinalen Manifestationen (Mund, Haut, Augen und/oder Gelenke) sowie nach perianalen Abszessen, Fisteln und Analfissuren empfohlen (22). Bei Kindern und Jugendlichen wird zusätzlich empfohlen, die Entwicklung von Gewicht und Länge sowie des Pubertätsstadiums bei Erstdiagnose und regelmäßig während des Krankheitsverlaufs zu erfassen (22).

Labordiagnostik

Initial sollen neben dem Blutbild mindestens folgende Parameter enthalten sein: Entzündungsstatus, Eisenhaushalt, Nierenfunktion, Transaminasen und Cholestaseparameter (22).

Für die begleitende laborchemische Diagnostik eines Ansprechens auf die Therapie können C-reaktives Protein und/oder fäkale Neutrophilenmarker insbesondere Calprotectin als laborchemische Verlaufsp Parameter herangezogen werden. Eine intestinale Infektion sollte bei Erstdiagnostik und bei einer Schubsymptomatik im Verlauf ausgeschlossen werden. Bei etablierter CU soll bei schwerem Schub und bei therapierefraktärem Verlauf bzw. vor Intensivierung einer immunsuppressiven Therapie eine mikrobiologische Diagnostik inklusive Untersuchungen auf Clostridium-difficile-Toxin und Cytomegalievirus erfolgen (22).

Endoskopische Diagnostik

Bei Verdacht auf CU sollte eine Ileokoloskopie mit Biopsien aus dem terminalen Ileum und allen Kolonsegmenten unter Einschluss des Rektums (zumindest zwei Biopsien pro Segment) erfolgen, um die Diagnose zu stellen und die Ausdehnung der Erkrankung festzustellen (22).

Histopathologische Diagnostik

Die histologische Untersuchung von endoskopischen Mukosabiopsien ist ein wichtiger Bestandteil bei der Diagnose einer CU. Zur Erstdiagnose einer CU sollen multiple Biopsien aus dem terminalen Ileum und jedem Kolonsegment untersucht werden. Für die Beurteilung einer CU heranzuziehende histopathologische Kriterien sind (22):

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

Sonografie

Die hochauflösende abdominelle Sonografie sollte Bestandteil der Diagnostik bei der Erstdiagnose und in der Verlaufsdagnostik sowie beim schweren akuten Schub zur Erfassung von Komplikationen sein (22).

Symptome

Hauptsymptome bei der CU sind Durchfälle mit Schleim- und Blutbeimengungen, oft begleitet von krampfartigen Bauchschmerzen, vor allem im Zusammenhang mit dem Stuhlgang. Akute Symptome sind blutiger Durchfall, rektale Blutungen, schmerzhafter Stuhldrang bzw. –zwang (imperativer Stuhldrang) unter dem es zu Stuhlinkontinenz kommen kann, Unterleibsschmerzen und Durchfälle mit Schleim- oder Eiterbeimengungen. Bei mittelschwerer bis schwerer CU können systemische Begleitsymptome wie Erschöpfung, Fieber, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Gewichtsverlust und Dehydrierung auftreten. Als Komplikation der CU können extraintestinale Manifestationen auftreten, die ein weites Spektrum an Körperstrukturen bzw. Organsystemen betreffen. Am häufigsten sind Gelenke, Augen, Haut und das hepatobiliäre System betroffen (1, 2, 4). Die extraintestinalen Manifestationen äußern sich dann durch Gelenkschmerzen (Arthritis), Entzündungen am Auge (z. B. Uveitis) und Mund, durch Hautveränderungen (häufig in Form einer Knotenrose [Erythema nodosum]) oder durch Entzündungen an den Gallengängen (primär sklerosierende Cholangitis, PSC) (1, 2). Darüber hinaus können weitere schwerwiegende Komplikationen wie Strikturen und Darmperforation, venöse Thromboembolien und Blutverlust bei starken Blutungen auftreten. Das toxische Megakolon, bei dem es zu einer Aufblähung mit starken Schmerzen, Koliken und hohem Fieber kommen kann, stellt eine potentiell lebensbedrohliche Situation dar (1, 22). Zudem besteht vor allem für Patient:innen mit einer ausgedehnten CU mit vielen Entzündungsschüben ein erhöhtes Risiko für kolorektale Karzinome (1, 2). Außerdem können Patient:innen durch eine Anämie und Hypoalbuminämie bedingte Symptome wie chronische Fatigue, Kopfschmerzen und Schwindelgefühl, reduzierte Belastbarkeit bis hin zu peripheren Schwellungen und Aszites aufweisen (63–65).

Krankheitsverlauf

Natürlicher Verlauf der Erkrankung

Die CU beginnt üblicherweise im Rektum und breitet sich von dort unterschiedlich weit im Kolon aus (14, 66). Man differenziert zwischen einer reinen Enddarmentzündung (Proktitis), einer Linksseitenkolitis (über die linke Flexur reichende ausgedehnten Kolitis) und einer Pankolitis (gesamten Dickdarm betreffend) (14, 22, 67).

Der Verlauf der CU beginnt meist schleichend und ist durch Phasen aktiver Krankheitsschübe, die sich mit Phasen relativer Erleichterung (Remission) abwechseln, gekennzeichnet (22, 31, 67). In den seltensten Fällen zeigt sich eine persistierende Krankheitsaktivität (68). Bei wenigen Patient:innen kann sich die Entzündung auch durch das Übertreten entzündlichen Exsudats in das terminale Ileum ausbreiten („backwash ileitis“) (66).

Eine skandinavische Kohortenstudie - die sogenannte Inflammatory Bowel South-Eastern Norway (IBSEN)-Studie - mit 519 Patient:innen, die im Zeitraum von 1990-2004 für 10 Jahre beobachtet wurden, zeigte bei 14 % der Proktitis-Patient:innen eine Verschlechterung der Erkrankung hin zu einer ausgeprägten (extended) Kolitis (69). In dieser Studie wurden Patient:innen ausschließlich mit konventionellen Therapien (Glukokortikoide, 5-ASA, Azathioprin [AZA]) bzw. operativ behandelt. Von den nicht operierten Patient:innen erfuhren 55 % eine Remission oder wiesen eine leichte Krankheitsaktivität auf, bei 37 % zeigte sich ein chronisch-intermittierender Verlauf, 6 % wiesen chronische kontinuierliche Symptome auf und bei 1 % der Patient:innen wurde eine Zunahme der Schweregrade der Symptome beobachtet (Abbildung 3-1). In der Studie wurde eine kumulative Rückfallrate von 83 % beobachtet, 48 % der Patient:innen hatten während der letzten fünf Jahre des Follow-up keinen Rückfall erlitten.

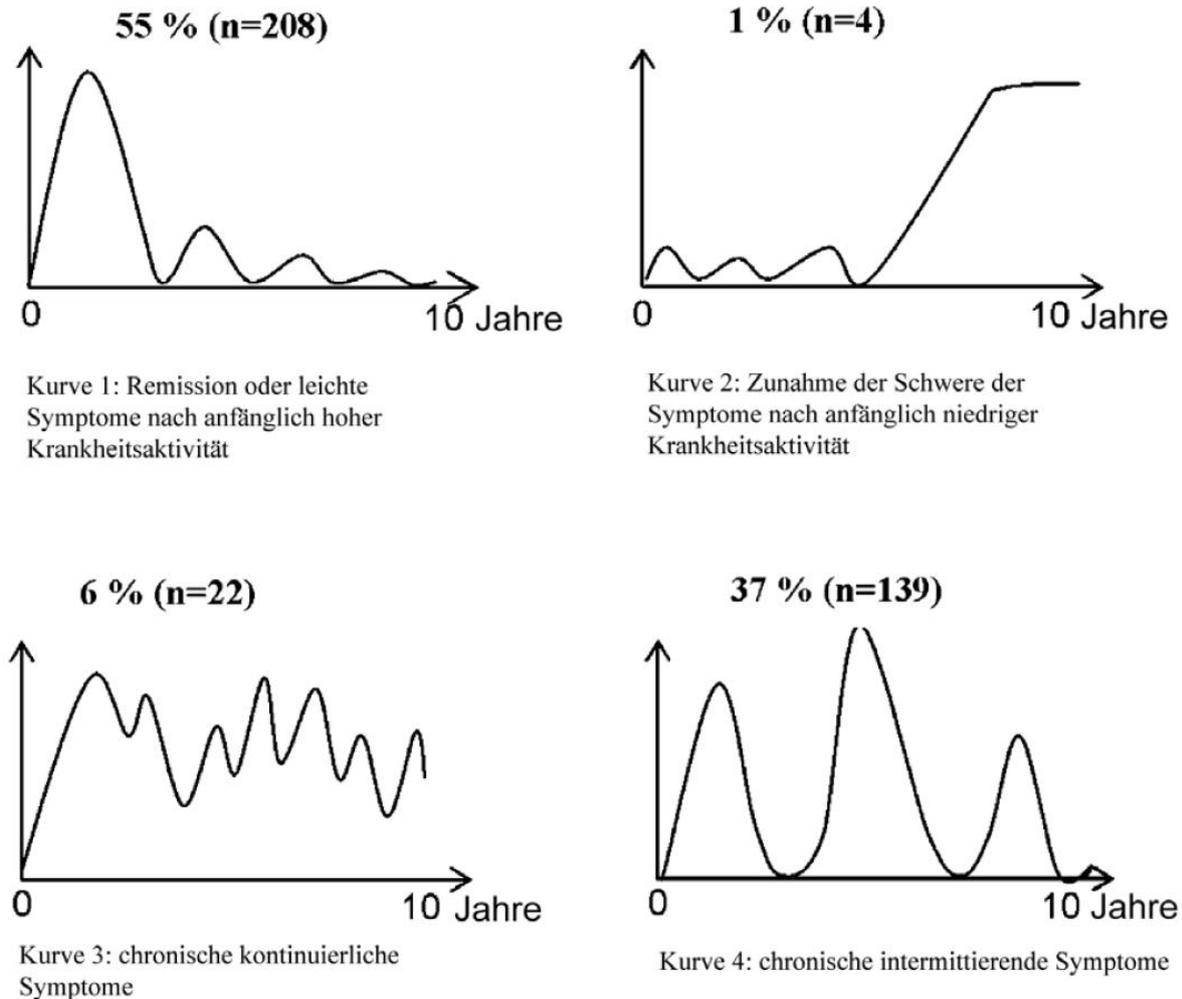


Abbildung 3-1: Prädefinierte Kurven der Verlaufsformen der CU, jeweils von der Diagnose bis zum 10-Jahres-Follow-up von 373 nicht operierten Patient:innen aus der IBSSEN-Kohorte (69)

n: Anzahl Patient:innen

Eine proximale Ausdehnung der Erkrankung zeigt sich bei einem geringen Teil der Patient:innen (70). Dies tritt meistens bei jüngeren Patient:innen und Patient:innen mit einer gleichzeitig vorliegenden PSC auf. Diese Patient:innen haben ein erhöhtes Risiko für einen schwerwiegenderen Krankheitsverlauf, der in einem erhöhten Bedarf an immunsuppressiver Therapie und einem erhöhten Kolektomierisiko niederschlägt (70).

Mit zunehmender Erkrankungsdauer steigt das Risiko für Progression der CU an. Eine Langzeitstudie von 1.161 Patient:innen, die über 25 Jahre beobachtet wurden, zeigte eine kumulative Wahrscheinlichkeit von 90 % für einen erneuten Schub. Die höchsten Änderungsraten der lokalen Ausbreitung der Erkrankung wurden in dieser Studie innerhalb von 10 Jahren nach Diagnosestellung erreicht (71). Innerhalb von 10 Jahren nach Diagnosestellung wurde bei 24 % der Patient:innen eine Kolektomie durchgeführt. Die Autoren fassen in ihrem

Fazit zusammen, dass ca. 90 % der Patient:innen einen chronisch-intermittierenden Verlauf aufwiesen, postulieren gleichzeitig aber auch, dass sich zu jedem Zeitpunkt etwa die Hälfte der Betroffenen gerade in Remission befand (72). Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines neuen Schubes ließ sich im Einzelfall generell nicht bestimmen; mit einer Ausnahme: bei Patient:innen mit aktiver Erkrankung in den vorangehenden Jahren lag die Wahrscheinlichkeit für einen Relaps in dem darauffolgenden Jahr bei 70-80 % (72).

Komplikationen

Zu den potentiellen Komplikationen der CU zählen neben den extraintestinalen Manifestationen wie bereits erwähnt schwere rektale Blutungen, das toxische Megakolon, ein Durchbruch (Perforation) des Darms oder die Ausbildung eines Kolorektalkarzinoms (14, 31).

Schwere rektale Blutung

Die schwere (rektale) Blutung stellt die häufigste schwere Komplikation der CU dar. Sie tritt in der Regel nach Entwicklung eines toxischen Megakolons oder nach einer Koloskopie auf und ist mit einem wesentlichen Anstieg der Mortalität assoziiert (14).

Toxisches Megakolon

Das toxische Megakolon ist eine segmentale Dilatation des Kolons auf über 6 cm, ohne verursachende Obstruktion und mit den Zeichen einer aktiven CU (14, 73). Es zählt zu den akuten und potentiell tödlichen Komplikationen der CU, die bei ca. 5 % der stationär behandelten Patient:innen auftritt (14). Die Ursache ist in der Regel ein unkontrollierter Krankheitsverlauf (nicht erkannt, nicht oder unzureichend behandelt, therapierefraktär) (14). Wird ein toxisches Megakolon diagnostiziert, besteht nur ein schmales Zeitfenster, in dem noch medikamentöse Therapieversuche unternommen werden können; ohne rasche Besserung muss eine Kolektomie (siehe nächster Abschnitt) erfolgen (74). In einer italienischen Beobachtungsstudie an 1.182 CU-Patient:innen zwischen 1985–2006 lag der Anteil der Fälle mit toxischem Megakolon bei den dringenden oder notfallmäßig durchgeführten Operationen bei 19,1 % (75).

Darmperforation

Eine der bedrohlichsten Komplikationen und unbedingte Indikation zur Notoperation ist die Darmperforation (22, 76). Die Perforation ist fast immer assoziiert mit einer toxischen Dilatation des Darms oder tritt im Rahmen einer Koloskopie auf (77). Die Perforation kann auch unabhängig von einem vorangegangenen Megakolon auftreten (78). Trotz operativer Therapie beträgt die Mortalität bei einer Darmperforation bis zu 20 % bis 50 % (14, 22, 73). In der bereits erwähnten italienischen Beobachtungsstudie lag der Anteil der Fälle mit Darmperforation an den dringenden oder notfallmäßig durchgeführten Operationen bei 12,7 % (75).

Kolorektales Karzinom

CU-Patienten weisen ein gegenüber der Normalbevölkerung erhöhtes Risiko eines kolorektalen Karzinoms auf (31, 79, 80). Der chronisch-rezidivierende Verlauf der Erkrankung mit ständigem Wechsel zwischen Epithelschädigung, Untergang und Regeneration verursacht die

Karzinogenese (81). Risikofaktoren sind vor allem die Erkrankungsdauer, ein ausgedehnter Befall des Kolons, PSC und ein jüngeres Patientenalter bei Beginn der Colitis (70, 82). Da das Risiko für ein Kolorektalkarzinom vor allem durch die dauerhafte Entzündung des Darms erhöht wird, könnten Behandlungsstrategien, die eine Eindämmung dieser Entzündungen zum Ziel haben, im Erfolgsfall auch zu einer Senkung des Krebsrisikos beitragen (83–85).

Intraepitheliale Neoplasien

Ebenfalls können sich bei der CU durch lokale Hyperregeneration polypenförmige Schleimhautinseln ausbilden (86). Diese gutartigen, örtlich abgegrenzten sekundären Polypen (Pseudopolypen) treten bei etwa 10 % aller Patient:innen mit einer CED auf (87). Das maligne Potenzial der postinflammatorischen Polypen ist unbekannt (86).

Mit der Dauer der Krankheitsgeschichte steigt auch das Risiko, eine der genannten schwerwiegenden Komplikationen zu entwickeln. In der Konsequenz wird zunehmend die Forderung erhoben, dass die CU als fortschreitende (progressive) Erkrankung wahrgenommen und anerkannt werden sollte (88, 89). Möglichst frühe und wirksame Ansätze zur Krankheitskontrolle könnten helfen, entscheidend in den natürlichen Krankheitsverlauf einzugreifen. Eine Kolektomie ist in der Regel die letzte Option, die erst bei langanhaltender Erkrankung und Fehlen bzw. Versagen weiterer (alternativer) Behandlungsmöglichkeiten oder beim Auftritt von Komplikationen in Betracht gezogen wird (22, 90). Grund hierfür ist, dass es sich bei einer Kolektomie um einen irreversiblen, schweren Eingriff handelt, der darüber hinaus selbst auch das Risiko für Komplikationen mit sich bringt (14, 22, 90, 91). Es gibt jedoch Anzeichen dafür, dass die frühzeitige Behandlung mit Immunsuppressiva das spätere Operationsrisiko senken kann (90).

Kolektomie

Versagt die medikamentöse Therapie, tritt eine Komplikation oder Malignität auf, wird eine Operation unumgänglich (92). Dieser Fall tritt im Verlauf der Erkrankung bei etwa bis zu einem Viertel der Patient:innen ein (93, 94). Die restaurative Proktokolektomie ist die Standardoperation zur Behandlung der CU (22). In Europa betrug das kumulative 10-Jahres-Risiko für eine Kolektomie um die Jahrtausendwende ca. 10 % (69). Aktuellere Erhebungen zu Kolektomieraten in Europa zeigen, dass hier in neuerer Zeit eine leichte Abnahme zu verzeichnen ist (90, 95), was unter anderem auch auf Verbesserungen in den diagnostischen Möglichkeiten und besseren Zugang zu spezialisierten Behandlungseinrichtungen zurückgeführt wird (95). Das Risiko für eine Kolektomie ist in (bei der Erstdiagnose) älteren Patient:innen deutlich geringer. Dies zeigte sich in einer skandinavischen Kohortenstudie, in der das Kolektomierisiko bei älteren Patient:innen um 70 % niedriger lag (69). Es zeigte sich außerdem ein Zusammenhang zwischen der Kolektomierate und der Ausdehnung der Erkrankung bei Diagnosestellung (69). Patient:innen, die bei Diagnosestellung eine ausgedehnte Kolitis aufwiesen, hatten ein etwa 3-fach erhöhtes Risiko für eine Kolektomie. Ein weiteres erhöhtes Kolektomierisiko besteht insbesondere bei Ex-Rauchern mit einer Erstdiagnose zwischen dem 17. und 40. Lebensjahr im Vergleich zu Nichtraucher (HR: 1,66; 95 %-KI [1,04; 2,66]) (96).

Eine Notoperation ist dann indiziert, wenn es zu einer lebensbedrohlichen Komplikation wie Perforation, refraktäre rektale Blutung oder einem toxischen Megakolon kommt. Eine Elektivoperation ist indiziert bei Patient:innen mit Dysplasien oder Malignomen, bei therapierefraktärem Verlauf der Erkrankung, Unverträglichkeit der Langzeit-Immunsuppression oder anderer medikamentöser Therapien (66, 97, 98).

Obwohl bei CU die Entfernung krankhafter Darmabschnitte als kurativ gesehen werden kann, ist sie mit zahlreichen Komplikationen und Nebenwirkungen, z. B. verminderter Fruchtbarkeit oder erhöhter Stuhlfrequenz, assoziiert (14, 99). Die theoretische Möglichkeit der Heilung der CU durch Entfernung krankhafter Darmabschnitte bedeutet nicht, dass die Patient:innen danach ein normales Leben führen könnten. Durch Faktoren wie die entzündliche Erkrankung selbst, die Mangelernährung des/r Patient:in oder die Einnahme von immunsuppressiven Medikamenten stellen Patient:innen mit CU eine Gruppe mit hohem Risiko für postoperative Komplikationen dar (100).

So kann es bei einer Proktokolektomie mit ilealer J-Pouch-Anal-Anastomose (IPAA) zu einer Pouchitis kommen (14, 22, 101), einer Entzündung in dem künstlich angelegten Beutel (Pouch) aus Dünndarmschlingen, welche eine erneute Operation notwendig machen kann. Die Pouchitis ist die häufigste Langzeitkomplikation nach einer IPAA; sie tritt bei bis zu 60 % der Patient:innen innerhalb von zehn Jahren auf und chronifiziert bei 5-10 % (102). Die Symptome der Pouchitis umfassen vermehrten Stuhlgang, Inkontinenz, Blutungen oder Fieber bis hin zu einem Antibiotika-refraktären Verlauf (101). Eine Meta-Analyse gepoolter Inzidenzen von Komplikationen bei IPAA zeigte, dass nach einem medianen Follow-up von 36,7 Monaten bei 6,8 % der 9.317 Patient:innen ein Pouchversagen vorlag, bei 9,5 % eine Beckenentzündung sowie bei 3,7 %, 17 % und 7,3 % der Patient:innen eine schwere, eine leichte und eine Drangstuhlinkontinenz (103, 104). Bei Chronifizierung der Pouchitis können sich lebenslang alternative Entzündungsherde bilden.

Faktoren für die Prognose des Krankheitsverlaufs

Das Alter, die Ausdehnung der CU bei Erstdiagnose, die Krankheitsaktivität in frühen Erkrankungsphasen, Hospitalisierungen, Rauchen, Mukosaheilung sowie der frühe Einsatz einer intensiven Behandlungsstrategie sind prognostische Faktoren für den Krankheitsverlauf (105).

Dass sich das Alter bei Diagnosestellung auf den Krankheitsverlauf auswirkt, hat sich in verschiedenen Studien bestätigt (106, 107). Eine Auswertung der BARMER GEK (Gmünder Ersatzkasse) zum Erkrankungsverlauf von CED-Patient:innen zeigt, dass schwere Verläufe der Erkrankung besonders häufig bei jungen Patient:innen, insbesondere vor dem 20. Lebensjahr, zu beobachten sind (Abbildung 3-2). Die Symptomatik und Ausdehnung der CU ist bei jüngeren Patient:innen ausgeprägter als bei älteren (108, 109).

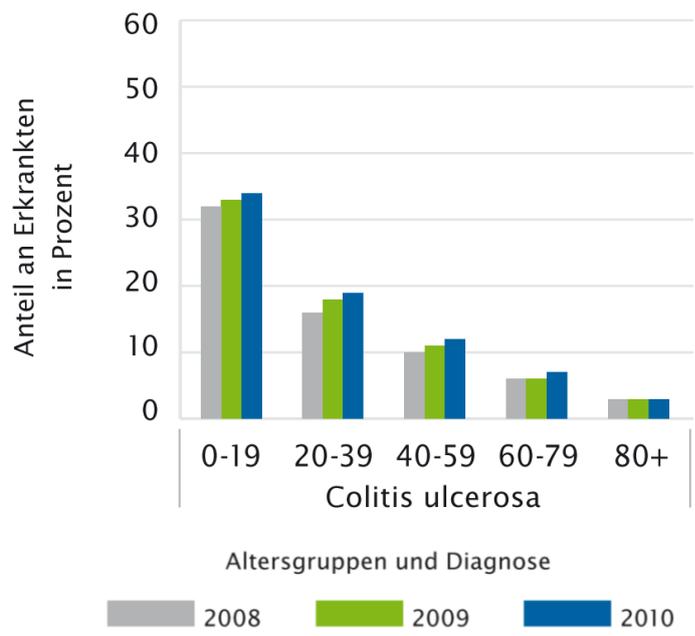


Abbildung 3-2: Altersspezifische Anteil an CU- Erkrankten mit schwerem Verlauf in den Jahren 2008-2010 (107)

Ein eindeutiger prognostischer Faktor (70-80 %ige Wahrscheinlichkeit) für das Auftreten von Schüben ist die Erkrankungsaktivität in vorangegangenen Jahren: Langholz und Kollegen (72) beobachteten, dass der einzige eindeutige prognostische Faktor die Erkrankungsaktivität in vorangegangenen Jahren war.

Es besteht ebenfalls ein Zusammenhang zwischen Hospitalisierungen in der Erkrankungsgeschichte und der Notwendigkeit von Operationen (110). Dabei hatten Patient:innen, die hospitalisiert worden waren, ein signifikant höheres Risiko für eine Kolektomie als Patient:innen, die nicht hospitalisiert worden waren (20,4 % im Vergleich zu 4,2 %).

Die Mukosaheilung ist ein in klinischen Studien häufig erhobener Endpunkt (111–114). Sie spielt für den Verlauf der Erkrankung bei CU-Patient:innen eine wichtige Rolle. So ist sie mit niedrigeren Rückfall-, Hospitalisierungs- und Operationsraten sowie einem reduzierten Krebsrisiko assoziiert (111, 115, 116). Patient:innen ohne Mukosaheilung hatten deutlich höhere Rückfallraten als Patient:innen mit Mukosaheilung (117, 118). In Infliximab-Studien (ACT 1 und ACT 2) zeigte sich bei Patient:innen mit Mukosaheilung im Vergleich zu Patient:innen ohne Mukosaheilung eine signifikante Erhöhung der klinischen Remissionsrate (119, 120). Es besteht ebenfalls ein Zusammenhang zwischen den Hospitalisierungsraten von CU-Patient:innen und der Mukosaheilung (121). Eine fehlende Mukosaheilung ist mit einer negativen Prognose (einschließlich Hospitalisierungen) für die nächsten fünf Jahre assoziiert. Diese Studie zeigte auch, dass Patient:innen ohne Mukosaheilung nach der ersten Gabe von

Glukokortikoiden einen höheren Bedarf an Kolektomien hatten. Ein entsprechender positiver Effekt der Mukosaheilung auf die Operationsraten zeigte sich auch in anderen Studien, wonach Patient:innen mit einer Mukosaheilung ein längeres kolektomiefreies Überleben aufwiesen (122) und weniger Patient:innen innerhalb von fünf Jahren operiert werden mussten (123). Es gibt auch Hinweise darauf, dass die histologische Entzündungsaktivität einen Einfluss auf das Karzinomrisiko hat (115, 124). Eine Studie zeigte, dass normale endoskopische Befunde das 5-Jahres-Risiko für Krebs bei Patient:innen mit CU auf das Risiko der Normalbevölkerung senkten (116).

Beteiligung anderer Organe – extraintestinale Manifestationen

Die tatsächliche klinische Belastung der an CU Erkrankten beschränkt sich nicht auf das Kolon, vielmehr wird auch eine Reihe extraintestinaler Manifestationen beschrieben, bei denen aufgrund der pathogenetischen Mechanismen ein Zusammenhang mit der Grunderkrankung besteht und die ein weites Spektrum an Körperstrukturen bzw. Organsystemen betreffen. Etwa ein Drittel der Patient:innen mit CU entwickeln extraintestinale Manifestationen (14, 68, 125), die mit längerer Erkrankungsdauer verstärkt auftreten (126, 127). Durch die Häufigkeit ihres Auftretens und ihre hohe Diversität tragen diese extraintestinalen Manifestationen in erheblichem Maße zur Morbidität und Krankheitslast der CU bei.

Die Gelenkbeteiligung (Arthritis und Ankylosierende Spondylitis) stellt die häufigste extraintestinale Manifestation bei der CU dar. Es wird zwischen dem Befall des Achsenskeletts und dem peripheren Gelenkbefall, unterschieden (14). Gelenkbeschwerden gehen mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Pouchitis einher und treten auch nach Kolektomie auf (128).

Die Häufigkeit einer Osteoporose bei CU-Patient:innen beträgt zwischen 7 und 18 %, eine Osteopenie liegt bei 34–67 % aller Patient:innen vor. Das Risiko für Wirbelfrakturen oder Hüftfrakturen ist bei Patient:innen mit CU 1,4-fach gegenüber der Normalbevölkerung erhöht (14).

Eine Hautbeteiligung äußert sich im Auftreten der Erythema nodosum (14–19 % der Patient:innen) und der Pyoderma gangraenosum (1–2 % der Patient:innen). Überwiegend treten die Effloreszenzen im akuten Schub der Erkrankung auf (14).

Bei Beteiligung der Augen treten die anteriore Uveitis (Iritis/ Iridozyklitis), die Skleritis und die Episkleritis bei 1,4–22,9 % der CU-Patient:innen auf (14).

Unter den extraintestinalen Manifestationen im hepatobiliären Trakt (1, 125, 129) ist die PSC die klinisch bedeutendste hepatobiliäre Erkrankung, die mit einer CU assoziiert sein kann. Sie tritt bei 2–10 % der CU-Patient:innen auf. Die Autoimmunhepatitis ist eine seltene Begleiterkrankung der CU und kann in Form eines Überlappungssyndroms mit einer PSC auftreten (14).

Bei einer CU können zusätzlich noch seltene extraintestinale Manifestationen im Bereich der Lunge, des Herzens, des Pankreas, der Nieren sowie der Nervenbahnen auftreten. Zusätzlich

treten im Sinne von extraintestinalen Begleiterkrankungen im Vergleich zur Normalbevölkerung häufiger Gallensteine, Nierensteine sowie thromboembolische Komplikationen auf (14).

Klassifikationsschemata und Einteilung nach Stadien

Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD)-10

Die CU wird systematisch nach ICD-10-GM (German Modification) in Kapitel XI „Krankheiten des Verdauungssystems“ unter dem Code K51 „Colitis ulcerosa“ erfasst. Die Unterkategorien der CU sind in Tabelle 3-1 dargestellt.

Tabelle 3-1: Unterkategorien der CU gemäß ICD-10-Kodierung

ICD-10-Code	Beschreibung
K51.0	Ulzeröse (chronische) Pankolitis
K51.2	Ulzeröse (chronische) Proktitis
K51.3	Ulzeröse (chronische) Rektosigmoiditis
K51.4	Inflammatorische Polypen des Kolons
K51.5	Linksseitige Kolitis
K51.8	Sonstige Colitis ulcerosa
K51.9	Colitis ulcerosa, nicht näher bezeichnet

Lokale Ausdehnung der CU und Krankheitsaktivität

Die diagnostische Beurteilung einer CU hinsichtlich ihrer räumlichen Ausdehnung im Darm ist, ebenso wie die Klassifizierung der Erkrankungsaktivität, wichtig für eine optimierte Therapieentscheidung.

Nach der Diagnosestellung erfolgt eine Einteilung der CU nach Ausdehnung der Erkrankung (Proktitis, Linksseitenkolitis oder ausgedehnte Kolitis (22, 67)) und Aktivität (67, 130–132). Die lokale Ausdehnung hat einen Einfluss auf die Therapieentscheidung: Während lokal applizierte Therapien für die Behandlung einer Proktitis oder Linksseitenkolitis in Betracht gezogen werden, kommen orale bzw. systemische Therapien für die Behandlung einer ausgedehnten Kolitis in Betracht (22, 74, 130).

Die Anwendung klinischer und/oder endoskopischer Aktivitätsindizes kann hilfreich sein, um ein Therapieansprechen zu quantifizieren und Patient:innenverläufe zu objektivieren (14) und über eine geeignete Therapie zu entscheiden (77). In der klinischen Praxis wird die Krankheitsaktivität der CU häufig nach dem Auftreten verschiedener Parameter in die Stufen leicht, mittelschwer oder schwer eingruppiert (103). Tabelle 3-2 zeigt die Einteilung einer CU entsprechend der Montreal-Klassifikation nach Ausdehnung und Krankheitsaktivität.

Tabelle 3-2: Einteilung einer CU entsprechend der Montreal-Klassifikation nach Ausdehnung und Krankheitsaktivität (131)

Ausmaß/ Schweregrad		Anatomie/ Definition
E1	Ulzerierende Proktitis	Befall auf das Rektum beschränkt (proximale Ausdehnung der Entzündung distal des rektosigmoidalen Übergangs)
E2	Linksseitige (distale) CU	Befall beschränkt auf den kolorektalen Abschnitt distal der linken Flexur
E3	Ausgedehnte CU (Pankolitis)	Befall dehnt sich über die linke Flexur hinaus nach proximal aus
S0	Klinische Remission	Asymptomatisch
S1	Milde CU	≥ 4 Stuhlgänge/Tag (mit/ohne Blutbeimischung), Fehlen systemischer Erkrankungen, Entzündungsmarker (ESR) normal
S2	Mittelschwere CU	> 4 Stuhlgänge/Tag, nur minimale Anzeichen systemischer Toxizität
S3	Schwere CU	≥ 6 blutige Stuhlgänge/Tag, Pulsfrequenz ≥ 90 Schläge/min, Körpertemperatur ≥ 37,5°C, Hämoglobin < 10,5 g/100 ml, ESR ≥ 30 mm/h
CU: Colitis ulcerosa; ESR: Erythrozytensedimentationsrate		

Charakterisierung der Zielpopulation

Etrasimod ist indiziert zur Behandlung von Patient:innen ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen. Das Anwendungsgebiet für Etrasimod in der Induktions- und Erhaltungstherapie von Patient:innen ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU lässt gemäß des Zulassungstextes die Einteilung der Zielpopulation in vier Patientengruppen zu:

- a) **Erwachsene** Patient:innen, die auf eine **konventionelle Therapie** unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen,
- b) **Erwachsene** Patient:innen, die auf ein **Biologikum** unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen,
- c) **Patient:innen von 16 und < 18 Jahren**, die auf eine **konventionelle Therapie** unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen,

und

- d) **Patient:innen von 16 und < 18 Jahren**, die auf ein **Biologikum** unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen.

Die Zielpopulation von Etrasimod umfasst damit vorbehandelte Patient:innen, die eine mittelschwere bis schwere Krankheitsaktivität zeigen. Etrasimod ist gemäß Indikation nach einer Behandlung mit konventionellen Therapien oder nach konventioneller Therapie und anschließender Behandlung mit einem Biologikum angezeigt. Zu den konventionellen Therapien bei CU zählen die Glukokortikoide, die 5-Aminosalizylate (5-ASA) sowie die immunsuppressiv wirkenden Thiopurine (AZA und 6-Mercaptopurin [6-MP]). Zugelassene Biologika im Anwendungsgebiet umfassen TNF- α -Inhibitoren (Infliximab, Adalimumab und Golimumab), den Integrin-Antagonist Vedolizumab sowie den Interleukin-Inhibitor Ustekinumab (siehe auch Abschnitt 3.2.2). Neben den Biologika stehen zielgerichtet wirksame, niedermolekulare Wirkstoffen zur Behandlung der CU zur Verfügung, zu denen die JAK-Inhibitoren Filgotinib, Tofacitinib und Upadacitinib sowie der S1P-Rezeptormodulator Ozanimod zählen.

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.

Für CU-Patient:innen besteht ein hoher Bedarf an effektiven Therapieoptionen aufgrund von Wirksamkeitsdefiziten, Nebenwirkungen und Kontraindikationen. Besonders die Chronizität der CU verlangt nach langfristig sichereren und effektiven Behandlungsmöglichkeiten zur Erreichung der vordringlichen Therapieziele:

- Induktion der Remission,
- Langfristiger [steroidfreier] Remissionserhalt,
- Symptomkontrolle,
- Erhalt der Lebensqualität,
- Mukosaheilung,
- Prävention einer Kolektomie und langfristiger Komplikationen

Durch Etrasimod kann der hohe therapeutische Bedarf für Patient:innen, bei denen eine vorherige Behandlung mit konventionellen oder fortgeschrittenen Therapien versagt hat oder aufgrund von Kontraindikationen oder anderen Anwendungsbeschränkungen nicht zur Verfügung steht, gedeckt werden: Mit Etrasimod wurden hohe Ansprechraten während der Induktionsphase als auch ein dauerhaftes Ansprechen während der Erhaltungsphase und damit

einhergehend eine langanhaltende Remission sowie eine steroidfreie Remission erzielt. Die Behandlung mit Etrasimod führte zu einem raschen Rückgang der für die CU charakteristischen Symptomatik und damit einhergehend zu einer spürbaren Verbesserung der Lebensqualität. Darüber hinaus konnte eine mukosale Heilung sowie endoskopische und histologische Verbesserung erreicht werden. Der niedermolekulare Wirkstoff Etrasimod weist zudem ein günstiges Sicherheitsprofil und eine einfache, orale Anwendung auf.

Therapeutischer Bedarf und Therapieziele

Die CU ist eine schwere chronische Erkrankung, die Patient:innen über Jahrzehnte hinweg stark belasten kann. Der Verlauf einer CU ist nicht vorhersagbar, aber die Chronizität, oft über Jahrzehnte hinweg, und die medikamentöse Therapie sind für Patient:innen eine physische und psychische Belastung. Zudem steigt mit der Dauer der Krankheitsgeschichte auch das Risiko, eine der in Abschnitt 3.2.1 beschriebenen schwerwiegenden Komplikationen zu entwickeln. Folglich sollte die CU als fortschreitende (progressive) Erkrankung wahrgenommen und anerkannt werden (88, 89). Möglichst frühe und wirksame Ansätze zur Krankheitskontrolle helfen, entscheidend in den natürlichen Krankheitsverlauf einzugreifen.

Die CU ist mit den derzeit verfügbaren Therapiemöglichkeiten nicht heilbar. Das primäre Therapieziel bei der Behandlung einer CU ist daher laut deutscher S3-Leitlinie ein rasches Erreichen der klinischen Remission und die Bewahrung einer langfristigen steroidfreien klinischen und endoskopischen Remission bei gleichzeitiger bestmöglicher Lebensqualität (22, 133). Besonders wichtig ist das möglichst schnelle Erreichen der Remission bei einem akuten Schub sowie die Erhaltung der Remission (134). Weitere Ziele sind eine allgemeine Eindämmung der Erkrankung, insbesondere ein Abheilen der Mukosa, die Vermeidung therapiebedingter Komplikationen, und chirurgischer Eingriffe sowie eine Minimierung des Krebsrisikos. Eine komplette Heilung der entzündlich veränderten Dickdarmmukosa (die sogenannte Mukosaheilung oder „mucosal healing“) geht mit einer stabileren (länger dauernden) klinischen Remission einher. Patient:innen mit Mukosaheilung zeigen seltener Hospitalisierungen und eine verringerte Operationsrate (119, 123). Die aktualisierte deutsche S3-Leitlinie weist, unter Bezugnahme auf mehrere systematische Übersichtsarbeiten, auf die prognostische Bedeutung der Mukosaheilung bei der CU hin (22), was die Mukosaheilung als weiteres Behandlungsziel rechtfertigt. Bei der Wahl der geeigneten Therapie sollte eine Reihe von Kriterien Berücksichtigung finden; dazu gehören Schweregrad und Ausmaß der Krankheitsaktivität, Befallsmuster (inklusive dem eventuellen Vorliegen extraintestinaler Manifestationen), Krankheitsverlauf, vorangegangene Therapien und das individuelle (Nicht-)Ansprechen darauf sowie weitere patientenindividuelle Kriterien wie Unverträglichkeiten gegen bestimmte Substanzen oder Patientenpräferenzen, z. B. hinsichtlich der Darreichungsform (22).

Medikamentöse Therapie

In Deutschland zur Verfügung stehende medikamentöse Therapieoptionen

Im Fokus des vorliegenden Dossiers stehen Patient:innen im Anwendungsgebiet, das durch die Zulassung von Etrasimod definiert wird: Behandlung von Patient:innen ab 16 Jahren mit

mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen.

In Deutschland zugelassene konventionelle Therapien der mittelschweren bis schweren aktiven CU sind: Aminosalizylate, also Wirkstoffe auf Basis der 5-ASA (z. B. Mesalazin, Sulfasalazin oder Olsalazin), topische und systemische Glukokortikoide (z. B. Prednisolon), und nicht-biologische Immunsuppressiva (Thiopurinpräparate wie z. B. AZA). Je nach Lokalisierung und Ausbreitung der Entzündung können die Therapeutika dieser Wirkstoffklassen topisch oder systemisch gegeben werden. So steht bei einer Proktitis die rektale Applikation mit 5-ASA im Vordergrund (22). Eine fortgeschrittene Therapie der mittelschweren bis schweren aktiven CU umfasst Biologika und neue zielgerichtete niedermolekulare Therapien. Diese beinhalten die Substanzklasse der TNF- α -Inhibitoren (Infliximab, Adalimumab und Golimumab), den Integrin-Antagonisten Vedolizumab, den Interleukin-Inhibitor Ustekinumab, die JAK-Inhibitoren Filgotinib, Tofacitinib und Upadacitinib sowie den S1P-Rezeptormodulator Ozanimod. Die Abfolge der verschiedenen Therapien findet sich auch in den Behandlungsalgorithmen der aktuellen Leitlinien als die derzeit empfohlene (siehe im Anschluss).

Leitlinienempfehlungen zur Behandlung einer mittelschweren bis schweren aktiven CU

Bei der Therapie der CU unterscheidet man zwischen der Induktionstherapie (Behandlung des akuten Schubes) und der Erhaltungstherapie (Remissionserhalt). Das primäre Behandlungsziel ist das schnelle Erreichen einer klinischen Remission und die Bewahrung einer langfristigen steroidfreien klinischen und endoskopischen Remission (14, 22, 66, 134).

Die Standardtherapie des akuten Schubes erfolgt im Wesentlichen in Abhängigkeit der Krankheitsaktivität und -ausbreitung (z. B. gemäß Montreal-Klassifikation; vgl. Abschnitt 3.2.1, Tabelle 3-2), dem Ansprechen und Nebenwirkungen auf vorangegangene Therapien sowie dem Nebenwirkungspotential der geplanten Therapie (22). Die Therapie einer Proktitis beschränkt sich im Wesentlichen auf konventionelle Therapien, wobei topisch appliziertes 5-ASA im Vordergrund steht (22). Bei Nichtansprechen auf die initiale Therapie wird zur nächsten Therapiestufe eskaliert (22). Bei unzureichender Symptomkontrolle oder wenn bereits bei Diagnosestellung eine schwere Form der CU vorliegt, sollten systemische Glucocorticoide zur Remissionsinduktion zum Einsatz kommen (22). Aufgrund der schweren unerwünschten Wirkungen der Glucocorticoide (Cushing-Symptomatik, Risiko für schwere infektiöse Komplikationen u. v. m.), die insbesondere bei langfristiger Gabe auftreten, sind diese jedoch nicht zur Langzeittherapie und somit nicht zur Remissionserhaltung geeignet. Vielmehr ist das Erreichen einer guten klinischen Wirksamkeit bei weitestmöglicher Reduktion der Glukokortikoiddosis ein langfristiges Behandlungsziel. Für Patient:innen mit einer mittelschweren bis schweren CU, die auf diese konventionellen Therapien nicht oder unzureichend angesprochen haben bzw. diese nicht vertragen, wird eine Therapie mit TNF- α -Inhibitoren, JAK-Inhibitoren, Ustekinumab, Ozanimod oder Vedolizumab zur Remissionsinduktion empfohlen (22, 133). Die Therapieauswahl erfolgt patientenindividuell neben krankheitsspezifischen Charakteristika auch auf Basis von Vorerfahrung, Alter und Komorbiditäten des/r Patient:in (22). Die aktualisierte deutsche S3-Leitlinie zur Diagnostik und

Therapie der CU (Version 6.1) enthält darüber hinaus Empfehlungen zu den in Deutschland nicht für die Behandlung der CU zugelassenen Calcineurininhibitoren Ciclosporin A und Tacrolimus (22). Da diese auch bei der Festlegung der zVT durch den G-BA in der Vorbereitung zum Beratungsgespräch zum vorliegenden Bewertungsverfahren keine Rolle spielten (135), wird auf diese Behandlungsempfehlungen im Folgenden nicht eingegangen.

Für die Erhaltungsphase wird die Fortführung der Therapie, unter der eine Remission erreicht wurde, empfohlen (22, 133).

Bei sekundärem Therapieversagen unter Biologika kann zunächst mit einer Dosisescalation (Verkürzung des Dosisintervalls und/oder Dosiserhöhung) – wie es häufig in klinischer Praxis geschieht – gegengesteuert werden (3, 136–140). Ansonsten werden Patient:innen mit primärem oder sekundärem Therapieversagen unter einer Therapie mit TNF- α -Antikörpern umgestellt auf eine Behandlung mit JAK-Inhibitoren, Ustekinumab, Ozanimod, Vedolizumab oder einem anderen TNF- α -Antikörper (Empfehlung beschränkt auf sekundäres Therapieversagen) (22).

Kolektomie als allerletzte Behandlungsoption

Im Verlauf einer CU kann bei Nichtansprechen auf eine Therapie bzw. Wirksamkeitsverlust oder bei Auftreten von schweren Komplikationen (Perforation, toxisches Megakolon, starke Blutungen) eine (Not-)Operation unvermeidbar werden. Eine Kolektomie gilt zwar allgemein als nach wie vor einzige Option zur Heilung der CU, da sie jedoch selbst einen erheblichen negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Betroffenen hat und eine Reihe von Risiken und möglichen kurz- bzw. langfristigen Komplikationen mit sich bringen kann (91, 141), dient sie üblicherweise nur als letzte therapeutische Möglichkeit (siehe auch Abschnitt 3.2.1, Kolektomie). Diese kommt erst dann zum Einsatz, wenn Komplikationen (wie z. B. unkontrollierbare gastrointestinale Blutungen, Darmperforation oder Tumore) auftreten oder die medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten aufgrund fehlenden Ansprechens oder nicht tolerierbarer Nebenwirkungen als ausgeschöpft beurteilt werden (14, 90, 142). Grund hierfür ist, dass es sich bei einer Kolektomie um einen irreversiblen, schweren Eingriff handelt, der darüber hinaus selbst auch das Risiko für Komplikationen mit sich bringt (14, 22, 90, 91). Folgeprobleme einer (Prokto)kolektomie können Mangelernährung, eine erhöhte Stuhlfrequenz, verminderte Fruchtbarkeit und im Falle einer restaurativen Proktokolektomie mit ileoanaler Pouch-Anlage (IPAA), Pouchitis (Entzündung des bei der IPAA aus Dünndarmschlingen künstlich geformten Reservoirs), eine Beckensepsis, Dünndarmobstruktion und venöse Thromboembolien sein (100). Eine Pouchitis, welche akut oder chronisch verlaufen kann, kann wiederum zu einer erhöhten Stuhlfrequenz, Blutungen, Fieber, Schmerzen und im schlimmsten Fall zu Inkontinenz führen (1, 22). Chirurgische oder postoperative Komplikationen wurden als häufigste mit CU assoziierte Todesursache (44 %) identifiziert (143). Aufgrund des Risikos für teils enorme postoperative Komplikationen und die damit einhergehende therapie-assoziierte Morbidität (1, 100) stellt die Vermeidung einer Kolektomie ein wichtiges therapeutisches Ziel dar.

Es gibt Anzeichen dafür, dass die frühzeitige Behandlung mit Immunsuppressiva das spätere Operationsrisiko senken kann (70, 90). Aktuellere Erhebungen zu Kolektomieraten in Europa zeigen, dass hier in neuerer Zeit eine leichte Abnahme zu verzeichnen ist (90, 95), was unter anderem auch auf Verbesserungen in den diagnostischen Möglichkeiten und einen besseren Zugang zu spezialisierten Behandlungseinrichtungen zurückgeführt wird (95). Die Zahl der Notfalloperationen aufgrund von Komplikationen blieb dagegen unverändert (70).

Limitationen bisheriger Behandlungsoptionen

Ein fehlendes Ansprechen während der Induktionsphase (primäres Therapieversagen) oder ein Wirkverlust im Verlauf der Therapie (sekundäres Therapieversagen) wird bei vielen Patient:innen unter den bisherigen zur Verfügung stehenden und häufig eingesetzten Therapien beobachtet. Die zentralen therapeutischen Ziele - das Erreichen und die dauerhafte Erhaltung der Remission - werden folglich bei betroffenen Patient:innen verfehlt. Sicherheitsrisiken, Unverträglichkeiten und/oder Kontraindikationen führen bei einigen Therapieoptionen zudem zu einer Beschränkung ihres Einsatzes.

Therapieversagen auf bisherige Behandlungsoptionen

Bei TNF- α -Inhibitoren wurde ein primäres Therapieversagen in etwa bei 10–40 % der Patient:innen beobachtet (144, 145). Ein Primärversagen ist zudem mit einer verminderten Wahrscheinlichkeit für einen Behandlungserfolg mit einem anderen TNF- α -Inhibitor in einer konsekutiven Therapielinie assoziiert (146). Von den Patient:innen, die initial auf einen TNF- α -Inhibitor in der Induktionsphase angesprochen haben, kommt es bei etwa der Hälfte zu einem Wirkverlust im Laufe der Therapie (144, 147). Bei etwa einem Viertel der Patient:innen kommt es dabei zum Therapieversagen innerhalb eines Jahres (57). Bei Patient:innen, die TNF- α -Inhibitoren in der Zweitlinie erhielten war ein Therapieversagen bei 45–67 % feststellbar, insbesondere wenn die Patient:innen bereits in der Erstlinie nicht auf eine Therapie mit TNF- α -Inhibitor angesprochen haben bzw. es zu einem Wirkverlust kam (148).

Bei den Biologika Vedolizumab und Ustekinumab beobachtete man in Beobachtungsstudien bzw. retrospektiven Datenanalysen ein primäres Therapieversagen bei etwa 10–50 %, teilweise sogar bei bis zu über 80 % der Patient:innen (149–153). Hierunter befinden sich auch Patient:innen, die bislang keine Therapie mit Biologika erhalten hatten. Unter Vedolizumab wurde in Studien bei 9–25 % der Patient:innen ein Verlust des Ansprechens innerhalb eines Jahres beobachtet (151, 154, 155), in weiteren Studien brachen knapp 30 % der Studienteilnehmer:innen die Therapie aufgrund mangelnder Wirksamkeit bzw. Verlust des therapeutischen Ansprechens innerhalb eines Jahres ab (152, 156). In Studien zu Ustekinumab brachen 13–24 % der Patient:innen die Behandlung aufgrund mangelnder Wirksamkeit bzw. Verlust des therapeutischen Ansprechens ab (153, 157).

Zusammenfassend ist die Therapie mit Biologika aufgrund der teils hohen Raten an primären oder sekundären Therapieversagern limitiert. Wie Versorgungsdaten zeigen, sprechen in Deutschland 75 % der CU Patient:innen nach einem Behandlungsjahr nicht ausreichend auf eine Therapie an, nach zwei Jahren sind es sogar 85 % (139). Die Gründe für ein sekundäres Therapieversagen sind vielschichtig, hierzu zählen die Bildung von körpereigenen Antikörpern

(Anti-Drug-Antikörper, ADA) (158) oder spezielle Patienten- und Krankheitscharakteristika (159, 160). Bei sekundärem Therapieversagen wird in der klinischen Praxis häufig zunächst mit einer Dosisescalation (Verkürzung des Dosisintervalls und/oder Dosiserhöhung) gegengesteuert (3, 136–139). Trotzdem bleibt damit ein langfristiger klinischer Erfolg in der Regel aus. Eine Therapie mit TNF- α -Inhibitoren wird deshalb als eine temporäre Therapieoption gesehen und meist ist diese in der Praxis auf 3–5 Jahre begrenzt. Insbesondere für Patient:innen unter 18 Jahren, für die bislang als Therapie nur zwei TNF- α -Inhibitoren zugelassen sind, sind die Behandlungsoptionen nach Therapieversagen schnell ausgeschöpft. Das Therapieversagen der Biologika spiegelt sich auch in einer mangelhaften Therapieadhärenz und einer hohen Abbruchrate von biologischen Therapien in der klinischen Praxis wider. In einer retrospektiven Analyse von CU-Patientendaten brachen nahezu 40 % der Patienten innerhalb eines Jahres die Therapie mit Biologika ab (161). Besonders hohe Abbruchraten wurden unter Zweitlinientherapie mit TNF- α -Inhibitoren verzeichnet: 68–77 % bzw. 82–90 % der Patient:innen brachen innerhalb eines Jahres bzw. innerhalb des zweiten Behandlungsjahres die Therapie aufgrund eines Verlust des Ansprechens ab (162).

Kontraindikationen und weitere Sicherheitsaspekte

TNF- α -Inhibitoren stehen aufgrund einer Reihe von Unverträglichkeiten und Kontraindikationen nicht allen Patient:innen zur Verfügung:

- Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen für eine Therapie mit TNF- α -Inhibitoren: Zu den wichtigsten Kontraindikationen gehören eine aktive Tuberkulose, Abszesse/Sepsen, schwere Infektionen, opportunistische Infektionen, eine aktive Hepatitis B, mittelschwere oder schwere Herzinsuffizienz (New York Heart Association [NYHA]-Stadium III/IV), sowie (im Fall von Infliximab) Überempfindlichkeit gegenüber murinen Proteinen (136, 163, 164). Patienten, die TNF- α -Blocker erhalten, können leichter schwere Infektionen bekommen (163, 164). Insbesondere bei Patient:innen mit einem erhöhten Risiko für Infektionen bspw. aufgrund von Grunderkrankungen, Einnahme von Immunsuppressiva oder rezidivierenden Infektionen in der Vorgeschichte, ist bei der Therapie mit TNF- α -Inhibitoren Vorsicht geboten. Da bei Patienten mit einer dekompensierten Herzinsuffizienz eine Verschlechterung sowie eine Erhöhung der damit einhergehenden Mortalität beobachtet wurde, sollten TNF- α -Inhibitoren bei Patienten mit leichter Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse I/II) mit Vorsicht eingesetzt werden. Weiterhin ist bei Patienten mit malignen Erkrankungen (auch in der Vorgeschichte) Vorsicht geboten, da in Studien unter TNF- α -Inhibitoren häufiger maligne Erkrankungen im Vergleich zu Kontrollgruppen beobachtet wurden.
- Nebenwirkungen der TNF- α -Inhibitoren: Hierzu zählen schwerwiegende Infektionen einschließlich Sepsis, Pneumonie, Tuberkulose, invasive Pilzinfektionen und opportunistische Infektionen, HBV-Reaktivierung, Autoimmunreaktionen, demyelinisierende Erkrankungen, schwerwiegende systemische Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen sowie bedingt durch die Darreichungsform Reaktionen an der Einstichstelle. Bei Auftreten von

schwerwiegenden systemischen Überempfindlichkeitsreaktionen ist ein Absetzen der Behandlung erforderlich (136, 163–165).

Vedolizumab ist ein Integrin-Antagonist mit selektiver Wirkung im Gastrointestinaltrakt, bei dem keine systemische immunsuppressive Aktivität nachgewiesen wurde. Dennoch gibt es Patient:innen, die für eine Therapie mit Vedolizumab aufgrund vorliegender Kontraindikationen nicht infrage kommen:

- Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen: Kontraindikationen sind aktive schwere Infektionen wie Tuberkulose, Sepsis, Cytomegalievirus, Listeriose und opportunistische Infektionen, wie z. B. progressive multifokale Leukoenzephalopathie (166). Bei Patienten mit kontrollierten chronischen schweren Infektionen oder rezidivierenden Infektionen in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten.
- Nebenwirkungen: Häufig auftretende Nebenwirkungen sind Infektionen wie Nasopharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege, Bronchitis, Influenza und Sinusitis. Bedingt durch die subkutane Darreichung kommt es auch unter Vedolizumab häufig zu Reaktionen an der Injektionsstelle bzw. zu infusionsbedingten Reaktionen bei intravenöser Verabreichung. Bei Auftreten einer anaphylaktischen Reaktion oder anderer schwerer Überempfindlichkeitsreaktion auftritt, muss die Verabreichung von Vedolizumab sofort beendet werden (140, 166).

Ustekinumab:

- Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen: Klinisch relevante, aktive Infektion wie z. B. eine aktive Tuberkulose stellen eine Kontraindikation dar (167). Unter einer Therapie mit Ustekinumab schwerwiegende bakterielle Infektionen, Pilz- und Virusinfektionen, darunter opportunistische Infektionen und parasitäre Infektionen beobachtet. Bei Patienten mit einer chronischen Infektion oder einer rezidivierenden Infektion in der Vorgeschichte sollte Ustekinumab daher mit Vorsicht angewendet werden.
- Nebenwirkungen: Wie bei anderen Biologika zählen zu den schwerwiegendsten Nebenwirkungen unter Ustekinumab schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie. Bei subkutaner Verabreichung kommt es unter Ustekinumab häufig zu Erythemen und Schmerzen an der Injektionsstelle. Bei Auftreten einer schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktion muss die Behandlung mit Ustekinumab abgebrochen werden (168).

JAK-Inhibitoren sind aufgrund von Anwendungsbeschränkungen und Kontraindikationen nicht für alle Patient:innen verfügbar:

- Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen: Zu den Kontraindikationen der JAK-Inhibitoren zählen aktive Tuberkulose oder aktive schwere Infektionen einschließlich Sepsis oder opportunistische Infektionen, schwere Leberfunktionsstörungen und

Schwangerschaft. In der Studie ORAL Surveillance, in der Patient:innen mit rheumatoider Arthritis und einem Alter von ≥ 50 Jahren eingeschlossen waren, wurde unter Behandlung mit einem JAK-Inhibitor ein erhöhtes Risikos für schwere Infektionen, kardiovaskuläre Ereignisse und Malignome beobachtet. Daher sollten bei Patient:innen über 65 Jahren, Patient:innen mit atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen in der Vorgeschichte oder anderen kardiovaskulären Risikofaktoren und Patient:innen mit Risikofaktoren für maligne Erkrankungen JAK-Inhibitoren nur dann angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen (169–171).

- Nebenwirkungen: Zu den häufigen Nebenwirkungen gehören Infektionen (u.a. Pneumonie, Herpes zoster, Harnwegsinfekt, Infektion der oberen Atemwege), Lymphopenie, Anämie, gastrointestinale Beschwerden, Hypertonie, Schwindelgefühle, Ausschlag, Kopfschmerzen und Husten (169–171).

Mirikizumab:

- Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen: Klinisch bedeutsame, aktive Infektion wie z. B. eine aktive Tuberkulose stellen eine Kontraindikation dar (172).
- Nebenwirkungen: Zu den häufigsten Nebenwirkungen unter Mirikizumab zählen Infektionen der oberen Atemwege, Kopfschmerzen, Hautausschlag und Reaktionen an der Injektionsstelle. Wie bei anderen Biologika kann es auch unter Mirikizumab zu Überempfindlichkeitsreaktionen kommen. Bei Auftreten einer schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktion muss die Behandlung mit Mirikizumab abgebrochen werden (172).

Ozanimod, ein oral verfügbarer S1P-Rezeptormodulator, findet eingeschränkte Anwendung insbesondere bei Patient:innen mit einigen kardiovaskulären bzw. kardialen Vor- und Begleiterkrankungen:

- Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen: Die Anwendung von Ozanimod ist kontraindiziert bei Immunschwäche (nach ärztlicher Einschätzung), bei Patienten mit bestimmten kardiovaskulären Ereignissen in den letzten 6 Monaten (Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke (TIA), dekompensierte Herzinsuffizienz mit erforderlicher stationärer Behandlung oder Herzinsuffizienz NYHA Klasse III/IV), Patienten mit bestimmten kardialen Vorerkrankungen (atrioventrikulärem (AV) Block 2. Grades, Typ II (Mobitz Typ I), AV-Block 3. Grades oder Sick-Sinus-Syndrom ohne Herzschrittmacher), schwere aktive Infektionen, aktive chronische Infektionen (Hepatitis und Tuberkulose), aktive maligne Erkrankungen, schwere Leberfunktionseinschränkung (Child-Pugh-Klasse C) und Schwangerschaft. Frauen mit Kinderwunsch müssen auch nach Absetzen der Ozanimodtherapie 3 Monate wirksam verhüten. Da bei Therapiebeginn mit Ozanimod eine vorübergehende Abnahme der Herzfrequenz (Bradyarrhythmie) eintreten kann,

soll bei initialer Anwendung eine Dosistitration bis zum Erreichen der Erhaltungsdosis durchgeführt werden.

- Nebenwirkungen: Lymphopenie und Nasopharyngitis werden als sehr häufige Nebenwirkungen von Ozanimod angegeben. Häufige Nebenwirkungen sind Infektionen (Pharyngitis, Virusinfektion der Atemwege, Harnwegsinfektion, Herpes zoster, Herpes simplex), kardiovaskuläre Nebenwirkungen (Bradykardie, Hypertonie und Orthostasesyndrom), peripheres Ödem, Anstieg der Leberenzyme (Alanin-Aminotransferase [ALT], Gamma-Glutamyltransferase [GGT]), erhöhtem Bilirubin und Kopfschmerzen.

Fazit zu Limitationen bisheriger Therapien

Weiterhin besteht ein hoher Bedarf an effektiven Therapieoptionen für Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen. Besonders die Chronizität der CU verlangt nach langfristig sichereren und effektiven Behandlungsmöglichkeiten zur Erreichung der vordringlichen Therapieziele (22, 134):

- Induktion der Remission,
- Langfristiger [steroidfreier] Remissionserhalt,
- Symptomkontrolle,
- Erhalt der Lebensqualität,
- Mukosaheilung,
- Prävention einer Kolektomie und langfristiger Komplikationen.

Derzeit bleibt mit den zur Verfügung stehenden und breit angewandten Therapieoptionen (139, 173) aufgrund der hohen Raten an primärem und sekundärem Therapieversagen die Induktion einer Remission und vor allem der langfristige Remissionserhalt aus. Darüber hinaus stehen alternative Therapieansätze aufgrund von Anwendungsbeschränkungen und Kontraindikationen nicht allen Patient:innen zur Verfügung. Insbesondere für Patient:innen unter 18 Jahren ist die Auswahl an zugelassenen Therapieoptionen stark limitiert. Auch für Patient:innen mit einer Proktitis, für die sich Therapieempfehlungen im Wesentlichen auf konventionelle Therapeutika beschränkt, bedarf es nach Therapieversagen neuer Behandlungsmöglichkeiten. Solange dies der Fall ist, besteht daher ein hoher Bedarf an weiteren zielgerichteten Therapien mit alternativen Wirkprinzipien, die vorwiegend eine lokale immunsuppressive Wirkung haben und möglichst keine systemischen unerwünschten Wirkungen hervorrufen. In diesem Zusammenhang werden besonders Therapien benötigt, die eine steroidfreie Remission ermöglichen, um Glucocorticoid-assoziierte Nebenwirkungen zu vermeiden. Es werden weitere medikamentöse Therapien benötigt, um die Entscheidung für eine Kolektomie so lang wie möglich hinauszuzögern.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Etrasimod

Als oral verfügbarer, selektiver S1P-Rezeptormodulator steht Etrasimod Patient:innen ab 16 Jahren mit einer mittelschweren bis schweren aktiver CU zur Verfügung, die nicht ausreichend mit einer konventionellen Therapie oder einem Biologikum Therapie behandelt werden konnten. Aufgrund der folgenden Aspekte stellt Etrasimod eine effektive und gut verträgliche Behandlungsoption dar.

- **Niedermolekularer S1P-Rezeptormodulator:** Etrasimod führt zu einer raschen, aber reversiblen Reduktion zirkulierender Lymphozyten, welche maßgeblich an der Pathogenese der CU beteiligt sind.
- **Erreichung der vordringlichen Therapieziele:** Unter Etrasimod wurden hohe Ansprechraten während der Induktionsphase als auch ein dauerhaftes Ansprechen während der Erhaltungsphase und damit einhergehend eine langanhaltende Remission sowie eine steroidfreie Remission erzielt. Somit werden die zentralen Therapieziele der CU, das Erreichen und die Erhaltung der Remission, erreicht. Mit Etrasimod wurde ein rascher Rückgang der für die CU charakteristischen Symptomatik erzielt, was zu einer für die Patient:innen spürbaren Verbesserung der Lebensqualität führte. Darüber hinaus konnte eine mukosale Heilung sowie endoskopische und histologische Verbesserung erreicht werden, womit weitere wichtige Ziele der CU-Therapie erfüllt wurden.
- **Vorteilhaftes Sicherheitsprofil:** Etrasimod weist ein günstiges Sicherheitsprofil auf. Im Gegensatz zur Therapie mit den meisten Biologika und JAK-Inhibitoren, bei denen schwerwiegende Infektionen zum Nebenwirkungsspektrum gehören, wurde unter Etrasimod bislang keine erhöhte Infektionsrate (Gesamthäufigkeit von Infektionen, Häufigkeit schwerwiegender und opportunistischer Infektionen) festgestellt (174). Ebenso ist eine Dosistitration, wie sie bei anderen S1P-Rezeptormodulatoren aufgrund des Risikos für Bradyarrhythmien notwendig ist, unter Etrasimod nicht nötig. Weitere sicherheitsrelevante Vorteile des niedermolekularen Wirkstoffes Etrasimod sind die einfache orale Anwendung sowie das Ausbleiben eines immunogenen Potentials, das mit Biologika assoziiert ist. Eine Ausbildung von Anti-Drug-Antikörper, was häufig bei Biologika auftritt und zur Verringerung der Wirksamkeit bis hin zum Therapieversagen führen kann (175), ist unter Etrasimod nicht zu erwarten. Ebenfalls können durch die orale Anwendung keine infusionsbedingten Reaktionen bzw. Reaktionen an der Einstichstelle wie bei Injektabilia auftreten. Darüber hinaus kann aufgrund der kurzen Halbwertszeit von Etrasimod eine schnelle Normalisierung der Lymphozytenzahl erreicht werden, was zusätzlich zu einem beherrschbaren Sicherheitsprofil beiträgt.
- **Wirksamkeit in beiden Patientenpopulationen:** Sowohl Patient:innen, die zuvor mit konventionellen Therapien, als auch solche, die bereits mit Biologika oder JAK-Inhibitoren behandelt wurden, profitierten dabei von einer Behandlung mit Etrasimod (174).

- Anwenderfreundlich: Oral verfügbar. Die kurze Auswaschphase von 14 Tagen ist zudem auch für bestimmte Lebenssituationen wie z. B. Kinderwunsch von Vorteil.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Das Anwendungsgebiet, auf das sich das Dossier bezieht, lautet wie folgt: Behandlung von Patient:innen ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen.

Vorliegende Daten zur Epidemiologie der CU stammen hauptsächlich aus populationsbasierten Studien und/oder systematischen Übersichtsarbeiten unterschiedlichster Erhebungsjahre (1930-2018). Aufgrund von abweichenden Patientenkohorten, der vielschichtigen Symptomatik, dem häufig unklaren Krankheitsbeginn und der somit schwierigen Diagnose ergeben sich große Unterschiede in der berichteten Inzidenz und Prävalenz der CU in Europa und Deutschland. Einen sehr umfassenden Überblick über weltweit sowohl überregional als auch regional publizierte Zahlen liefert ein systematischer Review populationsbasierter Studien (176). Um den Unterschieden in den publizierten Zahlen Rechnung zu tragen, werden im nachfolgenden Abschnitt zur Ermittlung von Schätzwerten für Inzidenz und Prävalenz der CU – wenn möglich – jeweils Spannen (Minimum [Min]/Maximum [Max]) angegeben.

Bekannt ist, dass sowohl die Inzidenz als auch die Prävalenz der CU in den letzten Dekaden weltweit angestiegen sind (11) und die CU somit ein ernstzunehmendes Gesundheitsproblem darstellt. Gründe hierfür werden sowohl u. a. im westlichen Lebensstil, als auch in dem sich stets verbessernden Zugang zu diagnostischen Verfahren für die gesicherte Diagnose einer CU gesehen (siehe Abschnitt 3.2.1, Ätiologie, (90)).

Inzidenzrate CU

Für Deutschland liegt eine valide aktuelle Schätzung zur jährlichen Inzidenz für die Gesamtbevölkerung lediglich aus einer Publikation von Müller et al. aus dem Jahr 2021 vor (177). Diese wird somit für die Schätzung und Hochrechnung der Inzidenz für das vorliegende Dossier herangezogen.

Tabelle 3-3: Inzidenzzahlen der CU in Deutschland

Referenz	Zeitraum der Datenerhebung	Populationsgröße der Studie	Inzidenzrate der CU (Neuerkrankungen pro 100.000 Personen)	Inzidenz der CU (%)
(177)	2015-2019	-	36	0,036
CU: Colitis ulcerosa				

Zusammenfassend wurden für Deutschland aktuell berichtete Inzidenzraten der CU von 0,036 % ermittelt.

Prävalenzrate CU

Die Prävalenz der CU in Europa beträgt, je nach betrachteter Region, zwischen 2,4 und 505 pro 100.000 Einwohner (176). Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 20 und 40 Jahren. Aktuelle Schätzungen der European Medicines Agency (EMA) gehen von einer Prävalenz von 70-500 Fällen pro 100.000 Einwohner in Europa aus (178). In Deutschland liegt die Prävalenz gemäß der publizierten Zahlen zwischen 304-529 pro 100.000 Einwohner und somit im oberen Bereich der für Europa geschätzten Zahlenspanne.

Tabelle 3-4 zeigt die mittels orientierender Recherche identifizierten Prävalenzraten der CU in Deutschland. Die aus der Literatur identifizierten Prävalenzraten werden als Spanne mit jeweils dem in der Literatur ermittelten kleinsten bzw. größten Wert dargestellt, um so die Unsicherheit der Schätzung abzubilden.

Besonders auffällig ist ein augenscheinlich hoher und sprunghafter Anstieg der Prävalenzraten über die letzten Jahrzehnte (1962-2019) (vgl. Tabelle 3-4). Bei den vorliegenden Daten handelt es sich sowohl um populationsbasierte Auswertungen einzelner Regionen in Deutschland als auch um deutschlandweite Krankenkassendaten. Die in den Krankenkassen-Analysen ermittelte so genannte administrative Prävalenz der CU, also die aus ärztlichen Diagnosen kassenärztlicher Abrechnungen ermittelte Prävalenz, weicht von den Schätzungen aus dem bevölkerungsbasierten Ansatz ab und könnte, u. a. aufgrund von Doppeldiagnosen, eine Überschätzung darstellen. Dies könnte u. a. die starke Diskrepanz zwischen den unterschiedlichen Auswertungen verursacht haben. Hinzu kommt allerdings auch, dass die in Tabelle 3-4 aufgeführten populationsbasierten Berichte sämtlich Zahlen enthalten, die in der frühen zweiten Hälfte des vorigen Jahrhunderts erhoben wurden, sowie darüber hinaus nur auf jeweils eine bestimmte Region mit einer kleinen Bezugspopulation beschränkt sind und somit starken Schwankungen unterliegen. Dies, zusammen mit der für die damaligen Methoden zu vermutenden erheblichen Unterdiagnose der CU, führt dazu, dass für die weiteren Berechnungen im vorliegenden Abschnitt ausschließlich die aktuelleren Schätzzahlen aus den Krankenkassen-Analysen herangezogen werden – trotz der für diese vermuteten Überschätzung der tatsächlichen Prävalenz. Tabelle 3-4 fasst alle ermittelten Prävalenzzahlen aus allen Quellen

zusammen und stellt den aus den eingeschlossenen Quellen errechneten Schätzwert für die weiteren Berechnungen als Mittelwert und Spanne aus Unter- und Obergrenze dar:

Tabelle 3-4: Perioden-Prävalenzraten der CU in Deutschland

Referenz	Art und Zeitraum der Datenerhebung	(Bezugs-) Populationsgröße der Studie	Periodenprävalenz der CU (pro 100.000 Einwohner)	Prävalenz der CU (%)
(179)	Populationsbasierte Studie, 1962-1975	ca. 160.000 (152.236-172.215); Einwohner im Verwaltungsbezirk Marburg/Lahn	48,8 ^a	0,05
(180)	Populationsbasierte Studie, 1970-1980 (retrospektiv); 1981-1984 (prospektiv)	ca. 1,6 Mio; Einwohner des Bezirks Tübingen	24,8 ^a	0,02
(181)	Populationsbasierte Studie, 1980-1984	ca. 1,6 Mio; Einwohner des Ballungsraums Essen/ Duisburg/ Oberhausen/ Mülheim	27,3 ^a	0,03
(107)	Versichertendaten, 2008	ambulante Versichertendaten der Barmer GEK (Zahl nicht berichtet)	304 ^b	0,30
(182)	Versichertendaten, 2009	265.422 (Zufallsstichprobe aus 1,5 Mio Versicherten der AOK Hessen)	263	0,26
(183)	Versichertendaten, 2001-2010	311.001 (2001) – 265.102 (2010) (Zufallsstichprobe aus Versicherten der AOK Hessen)	412	0,41
(107)	Versichertendaten, 2010	ambulante Versichertendaten der Barmer GEK (Zahl nicht berichtet)	327 ^b	0,33
(184)	Versichertendaten, 2011	1.147.284 Versicherte (Vollerhebung der Datenbestände der AOK Hessen)	348	0,35

Referenz	Art und Zeitraum der Datenerhebung	(Bezugs-) Populationsgröße der Studie	Periodenprävalenz der CU (pro 100.000 Einwohner)	Prävalenz der CU (%)
(185)	Versichertendaten, 2015	9.046.259 Versicherte (bei der Barmer GEK im Jahr 2015)	360 ^c	0,36
(186)	Versichertendaten, 2015	nicht bekannt	498	0,50
(187)	Versichertendaten	ca. 6,7 Mio	346	0,35
(177)	Versichertendaten, 2015-2019	nicht bekannt (AOK Plus Mitglieder)	529	nicht berichtet
(173)	Versichertendaten, 2012-2018	GKV-Versicherte in Deutschland	-	0,372 ^d
Mittelwert (Min/Max)			376,3 (263/529)	0,38 (0,26/0,53)
<p>a: Regionale populationsbasierte Bestimmung der Prävalenzzahlen; diese werden zur Herleitung der Zielpopulation nicht herangezogen, weil es aktuellere Kassendatenanalysen für Deutschland gibt</p> <p>b: Alters- und geschlechtsstandardisiert auf die GKV-Population des Jahres 2009</p> <p>c: Errechnet aus der berichteten prozentualen Prävalenz</p> <p>d: Prävalenz von 2018</p> <p>AOK: Allgemeine Ortskrankenkasse; CU: Colitis ulcerosa; GEK: Gmünder Ersatzkasse; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, Mio: Millionen</p>				

Zusammenfassend wurden für die Bestimmung der Anzahl der Patient:innen mit einer CU in einem ersten Schritt genäherte Perioden-Prävalenzraten von im Mittel 0,38 % (0,26 %-0,53 % als unterer bzw. oberer Wert) ermittelt (Tabelle 3-4). Diese Werte werden im Weiteren als Basis für die Ableitung der Zielpopulation verwendet. Es sollte beachtet werden, dass die publizierten Prävalenzdaten die gesamte Bevölkerung abbilden, und keine Angaben für einzelne Altersgruppen vorhanden sind.

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

Entwicklung der Inzidenz

Zur Entwicklung der Inzidenz innerhalb der nächsten fünf Jahre liegen keine Prognosen vor. Populationsbasierte Analysen zeigen, dass sich die Inzidenz in den westlichen Ländern stabilisiert hat (176, 188).

Als Schätzzahl der Inzidenzrate in den nächsten Jahren wird von einer stagnierenden Inzidenz der CU im Bereich der in Tabelle 3-3 genannten Größenordnung um 36/100.000 Einwohner ausgegangen (Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Fünf-Jahres-Prognosen für die Inzidenz der CU

Jahr	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Inzidenzrate (Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner)	36	36	36	36	36	36

Entwicklung der Prävalenz

Zur Entwicklung der Prävalenz der CU in Deutschland innerhalb der nächsten fünf Jahre liegen ebenfalls keine konkreten Prognosen vor. Zur Abschätzung der Prävalenzrate in den nächsten Jahren wurden daher Angaben aus der Literatur verwendet und auf dieser Basis die Entwicklung der Prävalenz abgeschätzt.

Für Deutschland wird basierend auf den Krankenkassendaten der Barmer GEK (107) und der AOK Plus (177) mit einer kontinuierlichen Steigerung der Prävalenz der CU gegenüber den Vorjahren gerechnet. In der genannten Kassendatenauswertung wurde zwischen 2010 und 2019 ein Anstieg von 327 auf 529 Fälle/100.000 Versicherte festgestellt – dies entspricht einer jährlichen Wachstumsrate von ca. 5,5 % (107, 177). Der Anstieg der Prävalenz bei gleichzeitig sich stabilisierender Inzidenz wird in westlichen Ländern auf eine erhöhte Diagnoserate bei gleichzeitig abfallender Mortalität zurückgeführt (176). Aus Mangel an alternativen Schätzungen wird die Rate von 5,5 % für die Hochrechnung der Prävalenz der CU in Deutschland in den kommenden fünf Jahren herangezogen. Ausgehend von der in der genannten Erhebung publizierten Prävalenz von 529 Fällen/100.000 Versicherte für das Jahr 2019 ergibt sich daraus beispielhaft für das Jahr 2023 eine Prävalenz von 655/100.000 Versicherte. Dies errechnet sich wie folgt:

Tabelle 3-6: Berechnung der Prävalenz der CU unter Annahme einer jährlichen Steigerung um ca. 5,5 %

Jahr	2019	2020	2021	2022	2023
Prävalenz pro 100.000 Versicherte	529	558	589	621	655

Ausgehend von der Schätzzahl von 655/100.000 Versicherte für 2023 wiederum errechnen sich für die folgenden fünf Jahre die in Tabelle 3-7 dargestellten prognostizierten 1-Jahres-Prävalenzen.

Tabelle 3-7: Fünf-Jahres-Prognosen für die Prävalenz der CU

Jahr	2024	2025	2026	2027	2028	2029
Prävalenz pro 100.000 Versicherte	691	729	769	811	856	903

Die so ermittelten Schätzwerte sind mit verschiedenen Unsicherheiten behaftet. So mag sich die allgemeine Bevölkerungsentwicklung der kommenden Jahre von der der vergangenen Jahre, z. B. durch verstärkte Immigration, unterscheiden und kann somit sowohl zu einer Über- als auch Unterschätzung führen. Ebenfalls kann sich die Verfügbarkeit spezifischer Diagnose- und Behandlungsmöglichkeiten und/oder der demografische Wandel in der Gesellschaft auf die Zahl der neu diagnostizierten CU-Patient:innen auswirken, also zu einer höheren Prävalenz führen.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

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

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

Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV- Patient:innen in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Etrasimod ^a	16.502 (7.417-31.452)	14.403 (6.474-27.452)
Teilpopulation a): Erwachsene Patient:innen, die auf konventionelle Therapie unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen	10.657 (4.746-20.438)	9.302 (4.142-17.839)
Teilpopulation b): Erwachsene Patient:innen, die auf ein Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen	5.490 (2.445-10.529)	4.792 (2.134-9.190)
Teilpopulation c): Patient:innen von ≥ 16 und < 18 Jahren , die auf konventionelle Therapie unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen	235 (104-450)	205 (91-393)
Teilpopulation d): Patient:innen von ≥ 16 und < 18 Jahren , die auf ein Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen	121 (54-232)	105 (47-202)
a: Patientenpopulation des gesamten Anwendungsgebiets GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

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

Für die Ableitung bzw. Berechnung der Zielpopulation werden Daten aus epidemiologischen Erhebungen für Deutschland sowie Übersichtsarbeiten zu Epidemiologie der CU und Originalpublikationen aus orientierenden Recherchen in der Datenbank PubMed verwendet. Zudem wurden Beschlüsse anderer Verfahren im gleichen Anwendungsgebiet berücksichtigt.

Zielpopulation gemäß Zulassung

Etrasimod ist indiziert zur Behandlung von Patient:innen 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.

Die Berechnung der Zielpopulation für das vorliegende Anwendungsgebiet erfolgte in mehreren Schritten, die in Abbildung 3-3 dargestellt werden.

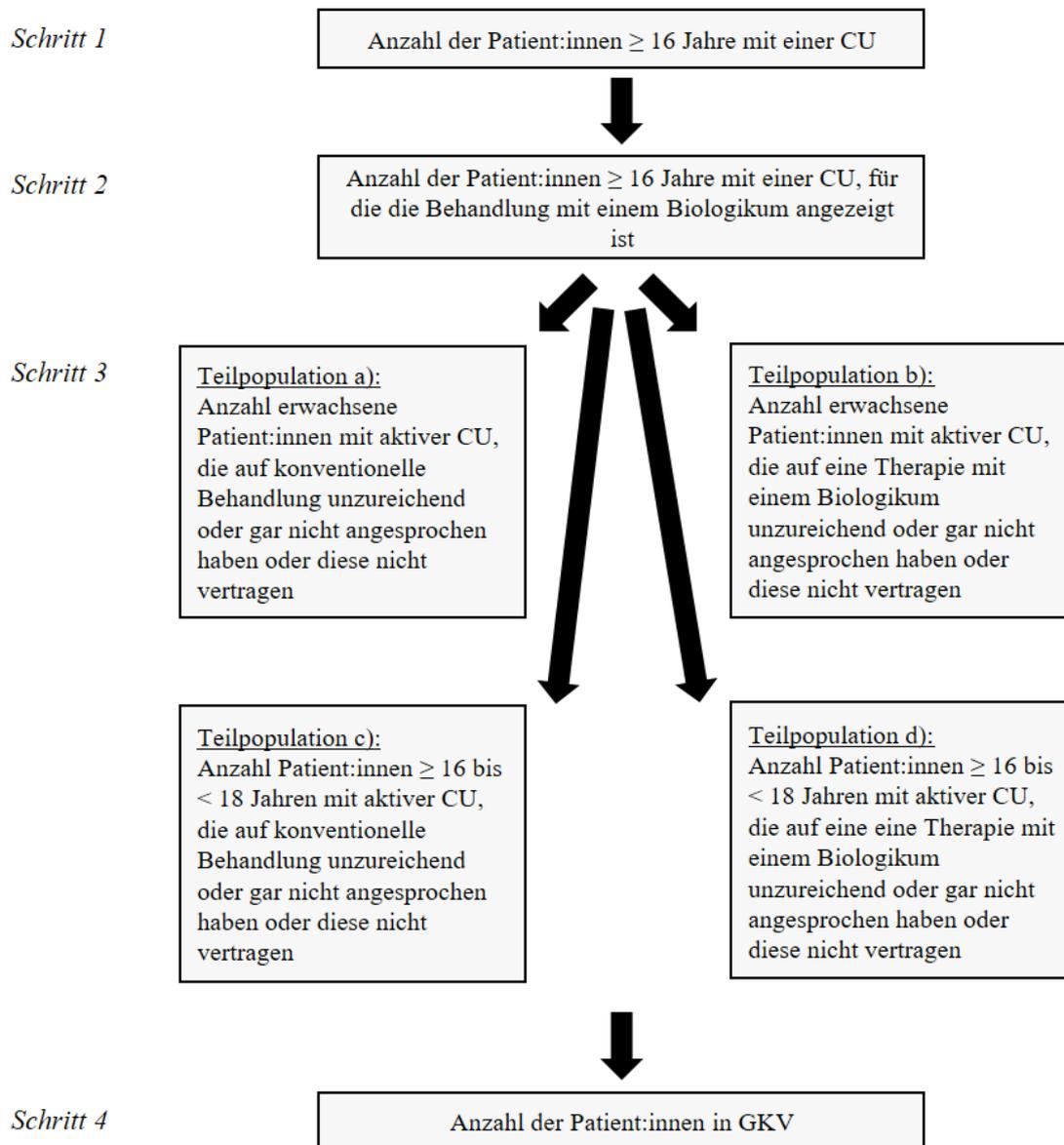


Abbildung 3-3: Flussdiagramm zur Herleitung der Zielpopulation
CU: Colitis ulcerosa

Schritt 1) Anzahl Patient:innen mit einer CU-Erkrankung (≥ 16 Jahre)

Zur Berechnung der Patientenzahl mit CU wurde als Basis die deutsche Gesamtbevölkerung ≥ 16 Jahre zum Stichtag 31.12.2022 (71.650.301 Menschen, davon 1.543.179 im Alter von ≥ 16 bis < 18 Jahre) herangezogen (189). Für die Schätzung der Anzahl der zu behandelnden CU-Patient:innen wird eine Min-Max-Spanne aus den in Tabelle 3-4 hergeleiteten Schätzwerten für die Prävalenzrate (0,38 [0,26-0,53] %) gebildet. Da keine alters-spezifischen Prävalenzen publiziert sind, wird dieser Schätzwert auch für die 16- bis 17-Jährigen herangezogen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die Prävalenz in dieser Altersgruppe niedriger ist als bei den ≥ 18 -Jährigen und somit für diese Population eine Überschätzung der Patientenzahlen vorliegt.

Demnach ergibt sich die in Tabelle 3-9 geschätzte Anzahl an zu behandelnden CU-Patient:innen.

Tabelle 3-9: Anzahl Patient:innen ≥ 16 Jahre mit einer CU-Erkrankung

	Mittelwert	Untergrenze	Obergrenze
Perioden-Prävalenzraten CU (ICD-10-Code K51.-) für ≥ 16 Jährige in Deutschland in %	0,38	0,26	0,53
Anzahl der CU-Patient:innen ≥ 16 Jahre in Deutschland	269.644	188.440	379.030
... ≥ 16 bis <18 Jahre	5.807	4.059	8.163
... ≥ 18 Jahre	263.836	184.382	370.867
CU: Colitis ulcerosa			

Schritt 2) Anzahl Patient:innen ≥ 16 Jahre mit aktiver CU, für die die Behandlung mit einem Biologikum angezeigt ist

Abhängig von der Krankheitsaktivität, den Krankheitscharakteristika und der Organbeteiligung (Gelenk-, Haut- und Augenbeteiligung) werden CU-Patient:innen mit konventioneller Therapie (Kortikosteroide, 5-ASA, AZA, 5-MP) oder einer fortgeschrittenen Therapie behandelt. Etrasimod ist angezeigt zur Behandlung von Patient:innen mit moderater bis schwerer aktiver CU, die entweder auf konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben oder nicht mehr ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen. Gemäß Zulassung ist die Anwendung aller Biologika auf Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU beschränkt, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben. Dementsprechend lässt sich daher unter der Annahme, dass alle Patient:innen zulassungskonform behandelt werden, eine Näherung der Gesamtzielpopulation von Etrasimod anhand des Anteils der mit einem Biologikum behandelten Patient:innen ableiten. In den vorangegangenen Verfahren im Anwendungsgebiet wurden dafür Anteile zwischen 3,9 % und 8,35 % herangezogen, wobei der Mittelwert bei 6,12 % lag. Daraus ergeben sich die in Tabelle 3-10 dargestellten Patientenzahlen.

Auch wenn die in Tabelle 3-10 präsentierten Zahlen bei der Herleitung mit etwaigen Unsicherheiten behaftet sind, stellen sie dennoch die bestmögliche Evidenz für den Anteil der Patient:innen mit einer CU dar, die mit einer fortgeschrittenen Therapie behandelt werden. Auch vom G-BA wurde in der vorliegenden Indikation regelmäßig auf diese Anteile zurückgegriffen (190–192).

Tabelle 3-10: Anzahl Patient:innen ≥ 16 Jahre mit einer aktiven CU-Erkrankung, die mit einem Biologikum behandelt werden

	Mittelwert	Untergrenze	Obergrenze
Anteil Patient:innen ≥ 16 Jahre mit einer CU-Erkrankung, der mit einem Biologikum behandelt wird, in %	6,12	3,90	8,35
Anzahl der CU-Patient:innen ≥ 16 Jahre in Deutschland	16.502	7.349	31.649
... ≥ 16 bis < 18 Jahre	355	158	682
... ≥ 18 Jahre	16.147	7.191	30.967
CU: Colitis ulcerosa			

Schritt 3a)**Teilpopulation a und c): Anzahl Patient:innen ≥ 16 Jahre mit aktiver CU, die auf konventionelle Therapie unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht verträgt.**

Für die Bestimmung der Patientenzahl der Teilpopulation a) und c) kommen alle Patient:innen in Frage, die von einer konventionellen Therapie aufgrund von Unverträglichkeit, Nichtansprechen oder Wirkverlust nicht (mehr) profitieren. Für diese Patient:innen besteht die Indikation für eine Behandlung mit einer fortgeschrittenen Therapie. Der G-BA greift in den Tragenden Gründen zur Herleitung der Patientenzahlen in vorangegangenen Verfahren fortwährend auf Anteilswerte zurück, die im Tofacitinib-Dossier verwendet wurden. Dort wurde ein Wert von 66 % für den Anteil an Patient:innen berichtet, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht verträgt und der zum ersten Mal mit einer fortgeschrittenen Therapie behandelt wird (187). Entsprechend wird für die weitere Berechnung davon ausgegangen, dass 66 % der mit einem Biologikum behandelten Patient:innen zuvor nur auf eine konventionelle Behandlung unzureichend oder nicht mehr angesprochen hatten bzw. eine Unverträglichkeit dagegen entwickelt hatten. Dieser Wert wird in Ermangelung an Alters-spezifischen Daten für Patient:innen ≥ 16 bis < 18 Jahre für alle Altersgruppen angenommen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass der Anteil an Patient:innen, die auf eine konventionelle Behandlung nicht angesprochen haben, bei den 16- und 17 Jährigen höher ist als bei Patient:innen ≥ 18 Jahren.

Tabelle 3-11: Anzahl Patient:innen ≥ 16 Jahre mit einer CU-Erkrankung, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht verträgt

	Mittelwert	Untergrenze	Obergrenze
Anteil Patient:innen ≥ 16 Jahre mit einer CU-Erkrankung, der mit einer fortgeschrittenen Therapie behandelt wird und zuvor auf eine konventionelle Therapie unzureichend oder gar nicht angesprochen hat oder diese nicht verträgt in % (Teilpopulation a und c)	66	66	66
Anzahl der CU-Patient:innen ≥ 16 Jahre in Deutschland	10.891	4.850	20.888
... ≥ 16 bis < 18 Jahre	235	104	450
... ≥ 18 Jahre	10.657	4.746	20.438
CU: Colitis ulcerosa			

Schritt 3b)

Teilpopulation b und d): Anzahl Patient:innen ≥ 16 Jahre mit aktiver CU, die auf ein Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen

Für die Bestimmung der Patientenzahl der Teilpopulation b) und d) kommen alle Patient:innen in Frage, die von einem Biologikum aufgrund von Unverträglichkeit, Nichtansprechen oder Wirkverlust nicht mehr profitieren, sprich alle Patient:innen, die bereits ein Biologikum als Vortherapie erhalten haben. Für diese Patient:innen besteht die Indikation für eine weitere fortgeschrittene Therapie. Ausgehend von den erwachsenen Patient:innen mit CU, die bereits eine fortgeschrittene Therapie als Vortherapie bekommen haben, ergibt sich auf Basis der oben genannten Zahlen ein Patientenanteil von 34 %, der mit einer weiteren fortgeschrittenen Therapie behandelt wird (187) (vgl. Herleitung Teilpopulation a und c)). Äquivalent zu oben wird darauf hingewiesen, dass der Anteil in Ermangelung an Alter-spezifischen Daten für alle Altersgruppen verwendet wird. Es ist jedoch davon auszugehen, dass der Anteil an Patient:innen, die auf eine Therapie mit einem Biologikum nicht angesprochen haben, bei den 16- und 17-Jährigen niedriger ist als bei den ≥ 18 Jährigen.

Tabelle 3-12: Anzahl Patient:innen ≥ 16 Jahre mit einer CU-Erkrankung, die auf eine Therapie mit einem Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen

	Mittelwert	Untergrenze	Obergrenze
Anteil Patient:innen ≥ 16 Jahre mit einer CU-Erkrankung, der auf ein Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen hat oder diese nicht verträgt in % (Teilpopulation b und d)	34	34	34
Anzahl der CU-Patient:innen ≥ 16 Jahre in Deutschland	5.611	2.499	10.761
... ≥ 16 bis < 18 Jahre	121	54	232
... ≥ 18 Jahre	5.490	2.445	10.529
CU: Colitis ulcerosa			

Schritt 4) Anzahl GKV-Patient:innen in der Zielpopulation

Der Anteil der GKV-Versicherten wurde auf Basis der aktuellsten Übersicht „Kennzahlen und Faustformeln“ (193) ermittelt. Für das Jahr 2022 waren gemäß dieser Veröffentlichung 73.630.000 Personen GKV-versichert. Bezogen auf die deutsche Gesamtbevölkerung mit 84.237.124 Menschen zum Stichtag 31.12.2022 (189) entspricht dies einem Anteil von 87,28 %. Das Heranziehen dieses Wertes unterliegt der Annahme, dass er über die Altersgruppen hinweg als konstant betrachtet werden kann.

Unter Verwendung dieses Anteilswerts von 87,28 % und der ermittelten Gesamtpopulation von 16.502 (7.349-31.649) Patient:innen ergibt sich somit eine GKV-Zielpopulation von 14.403 (6.414-27.624) Patient:innen (vgl. Tabelle 3-13). Entsprechend ergibt sich für die Teilpopulation a) eine GKV-Zielpopulation von 9.3002 (4.142-17.839) Patient:innen, für die Teilpopulation b) von 4.792 (2.134-9.190) Patient:innen, für die Teilpopulation c) von 205 (91-393) Patient:innen und für die Teilpopulation d) von 105 (47-202) Patient:innen. Die breite Spanne an Patient:innen in der GKV-Zielpopulation ist, wie bereits in den vorherigen Schritten, auf Unsicherheiten wie zum Beispiel Erhebungen aus unterschiedlichen Jahren mit unterschiedlichen Bezugspopulationen zurückzuführen. Es sei an dieser Stelle noch einmal darauf hingewiesen, dass die Patientenzahlen in den Populationen c) und d) aufgrund der zugrundegelegten Prävalenzraten der Gesamtbevölkerung eine Überschätzung darstellen.

Tabelle 3-13: Zusammenfassung der Rechenschritte zur Ableitung der Patientenzahlen

Schritt		Mittelwert	Untergrenze	Obergrenze
Schritt 1	Perioden-Prävalenzraten CU (ICD-10-Code K51.-) für ≥ 16 Jährige in Deutschland in %	0,38	0,26	0,53
	Anzahl der CU-Patient:innen ≥ 16 Jahre in Deutschland	269.644	188.440	379.030
	... ≥ 16 bis <18 Jahre	5.807	4.059	8.163
	... ≥ 18 Jahre	263.836	184.382	370.867
Schritt 2	Anteil Patient:innen ≥ 16 Jahre mit einer CU-Erkrankung, der mit einem Biologikum behandelt wird	6,12 %	3,90 %	8,35 %
	Anzahl Patient:innen ≥ 16 Jahre mit einer aktiven CU, die mit einem Biologikum behandelt werden	16.502	7.349	31.649
	... ≥ 16 bis < 18 Jahre	355	158	682
	... ≥ 18 Jahre	16.147	7.191	30.967
Schritt 3a	Anteil Patient:innen ≥ 16 Jahre mit einer CU-Erkrankung, der mit einem Biologikum behandelt wird und zuvor auf konventionelle Therapie unzureichend oder gar nicht angesprochen hat oder diese nicht verträgt in % (Teilpopulation a und c)	66	66	66
	Anzahl der CU-Patient:innen ≥ 16 Jahre in Deutschland	10.891	4.850	20.888
	... ≥ 16 bis < 18 Jahre	235	104	450
	... ≥ 18 Jahre	10.657	4.746	20.438
Schritt 3b	Anteil Patient:innen ≥ 16 Jahre mit einer CU-Erkrankung, der auf ein Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen hat oder diese nicht verträgt (Teilpopulation b)	34	34	34
	Anzahl der CU-Patient:innen ≥ 16 Jahre in Deutschland	5.611	2.499	10.761

Schritt		Mittelwert	Untergrenze	Obergrenze
	... \geq 16 bis < 18 Jahre	121	54	232
	... \geq 18 Jahre	5.490	2.445	10.529
Schritt 4	Anteil Versicherter in der GKV an der Gesamtbevölkerung	87,28 %	87,28 %	87,28 %
	Teilpopulation a)	9.302	4.142	17.839
	Teilpopulation b)	4.792	2.134	9.190
	Teilpopulation c)	205	91	393
	Teilpopulation d)	105	47	202
Quelle: (194) CU: Colitis ulcerosa; GKV: gesetzliche Krankenversicherung				

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Anzahl der Patient:innen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patient:innengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patient:innen in der GKV
Etrasimod	Teilpopulation a): Erwachsene Patient:innen, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen	Kein Zusatznutzen beansprucht	9.302 (4.142- 17.839)
Etrasimod	Teilpopulation b): Erwachsene Patient:innen, die auf ein Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen	Kein Zusatznutzen beansprucht	4.792 (2.134- 9.190)
Etrasimod	Teilpopulation c): Patient:innen zwischen ≥ 16 und < 18 Jahren , die auf eine konventionelle Therapie unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen	Kein Zusatznutzen beansprucht	205 (91-393)
Etrasimod	Teilpopulation d): Patient:innen zwischen ≥ 16 und < 18 Jahren , die auf ein Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen	Kein Zusatznutzen beansprucht	105 (47-202)
Quelle: (194)			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patient:innen in Tabelle 3-14 entspricht der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Anzahl von gesetzlich versicherten Patient:innen in der Zielpopulation von Etrasimod, einschließlich der Aufteilung in die Teilpopulationen a), b), c) und d). Die Anzahl der Patient:innen entspricht damit den Angaben in Tabelle 3-8.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

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

Zur Darstellung der für die Erkrankung relevanten Aspekte wurden Empfehlungen, Fachliteratur und Übersichtsarbeiten zu Diagnostik, Verlauf und Therapie der CU und Originalpublikationen aus orientierenden Recherchen in der Datenbank PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) zu einzelnen Fragestellungen und Substanzen herangezogen.

Für die Herleitung von Schätzwerten zur Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation wurde zunächst die aktuellste und umfassende systematische Übersichtsarbeit identifiziert (176) und, ausgehend von dieser, einerseits weitere darin genannte Publikationen zur Epidemiologie der CU herangezogen sowie andererseits auch mittels orientierender Recherchen in PubMed zusätzliche Arbeiten zum Thema identifiziert. Dabei wurde besonderer Fokus auf möglichst aktuelle Arbeiten zur Epidemiologie der CU in Deutschland bzw. (West-)Europa gelegt.

Als Quelle für Angaben zur Gesamtbevölkerung und zur Anzahl der gesetzlich Krankenversicherten wurden aktuelle veröffentlichte Statistiken des Statistischen Bundesamtes sowie des Bundesministeriums für Gesundheit verwendet (189, 193).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Roose L, D'cunja J, Biedermann L. Colitis ulcerosa. *Praxis (Bern 1994)* 2016; 105(11):607–15.
2. Fischer S, Rath T, Neurath MF. Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen : Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. *Internist (Berl)* 2018; 59(7):681–93.
3. Dignass A, Waller J, Cappelleri JC, Modesto I, Kisser A, Dietz L et al. Living with ulcerative colitis in Germany: a retrospective analysis of dose escalation, concomitant treatment use and healthcare costs. *J Med Econ* 2020; 23(4):415–27.
4. Wehkamp J, Götz M, Herrlinger K, Steurer W, Stange EF. Inflammatory Bowel Disease. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113(5):72–82.
5. Armuzzi A, Liguori G. Quality of life in patients with moderate to severe ulcerative colitis and the impact of treatment: A narrative review. *Dig Liver Dis* 2021; 53(7):803–8.
6. Knowles SR, Keefer L, Wilding H, Hewitt C, Graff LA, Mikocka-Walus A. Quality of Life in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analyses-Part II. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24(5):966–76.
7. Wolfe BJ, Sirois FM. Beyond standard quality of life measures: the subjective experiences of living with inflammatory bowel disease. *Qual Life Res* 2008; 17(6):877–86.
8. Devlen J, Beusterien K, Yen L, Ahmed A, Cheifetz AS, Moss AC. The burden of inflammatory bowel disease: a patient-reported qualitative analysis and development of a conceptual model. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20(3):545–52.
9. Pakpoor J, Travis S. Why Studying Urgency Is Urgent. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2023; 19:95–100.
10. Barberio B, Zamani M, Black CJ, Savarino EV, Ford AC. Prevalence of symptoms of anxiety and depression in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021; 6(5):359–70.
11. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142(1):46-54.e42; quiz e30.
12. 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.
13. Lynch WD. Ulcerative Colitis: StatPearls; 2022 [Abgerufen am: 20.02.2024]. Abrufbar unter: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459282/>.
14. Dignass A, Preiss JC, Aust DE, Autschbach F, Ballauff A, Barretton G et al. Aktualisierte Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa 2011 – Ergebnisse einer Evidenzbasierten Konsensuskonferenz: s. *Z Gastroenterol* 2011; 49(9):1276–341.
15. Bradley GM, Oliva-Hemker M. Pediatric ulcerative colitis: current treatment approaches including role of infliximab. *Biologics* 2012; 6:125–34.

16. Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *JAMA Pediatr* 2015; 169(11):1053–60.
17. Høivik ML, Moum B, Solberg IC, Henriksen M, Cvancarova M, Bernklev T. Work disability in inflammatory bowel disease patients 10 years after disease onset: results from the IBSEN Study. *Gut* 2013; 62(3):368–75.
18. Olén O, Askling J, Sachs MC, Frumentó P, Neovius M, Smedby KE et al. Childhood onset inflammatory bowel disease and risk of cancer: a Swedish nationwide cohort study 1964–2014. *BMJ* 2017; 358:j3951.
19. Reinisch W, Sandborn WJ, Bala M, Yan S, Feagan BG, Rutgeerts P et al. Response and remission are associated with improved quality of life, employment and disability status, hours worked, and productivity of patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13(9):1135–40.
20. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Arbeitsunfähigkeit bei AOK-Pflichtmitgliedern ohne Rentner (Arbeitsunfähigkeitsfälle, Arbeitsunfähigkeitsfälle je 100.000 Pflichtmitglieder, Arbeitsunfähigkeitstage, Arbeitsunfähigkeitstage je 100.000 Pflichtmitglieder, Tage je Fall). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Geschlecht, ICD-10: (Tabelle eingeschränkt auf ICD-10 Code K51); 2023.
21. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit in der Gesetzlichen Rentenversicherung im Laufe des Berichtsjahres (Anzahl und je 100.000 aktiv Versicherte). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Zugangsalter, Geschlecht, 1. Diagnose (ICD-10): (Tabelle eingeschränkt auf ICD-10 Code K51); 2023.
22. Kucharzik T, Dignass AU, Atreya R, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K et al. Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa (Version 6.1): Februar 2023 – AWMF-Registriernummer: 021-009; 2023 [Abgerufen am: 20.02.2024]. Abrufbar unter: URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-009I_S3_Colitis-ulcerosa_2023-03.pdf.
23. 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.
24. Spehlmann ME, Begun AZ, Burghardt J, Lepage P, Raedler A, Schreiber S. Epidemiology of inflammatory bowel disease in a German twin cohort: results of a nationwide study. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14(7):968–76.
25. Ng SC, Bernstein CN, Vatn MH, Lakatos PL, Loftus EV, JR, Tysk C et al. Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut* 2013; 62(4):630–49.
26. Ponder A, Long MD. A clinical review of recent findings in the epidemiology of inflammatory bowel disease. *Clin Epidemiol* 2013; 5:237–47.
27. Buffie CG, Jarchum I, Equinda M, Lipuma L, Gobourne A, Viale A et al. Profound alterations of intestinal microbiota following a single dose of clindamycin results in sustained susceptibility to *Clostridium difficile*-induced colitis. *Infect Immun* 2012; 80(1):62–73.

28. Craven M, Egan CE, Dowd SE, McDonough SP, Dogan B, Denkers EY et al. Inflammation drives dysbiosis and bacterial invasion in murine models of ileal Crohn's disease. *PLoS One* 2012; 7(7):e41594.
29. He Q, Wang L, Wang F, Wang C, Tang C, Li Q et al. Microbial fingerprinting detects intestinal microbiota dysbiosis in Zebrafish models with chemically-induced enterocolitis. *BMC Microbiol* 2013; 13:289.
30. Carbonnel F, Jantchou P, Monnet E, Cosnes J. Environmental risk factors in Crohn's disease and ulcerative colitis: an update. *Gastroenterol Clin Biol* 2009; 33 Suppl 3:S145-57.
31. Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2011; 365(18):1713–25.
32. Loftus EV, JR. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004; 126(6):1504–17.
33. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12(4):205–17.
34. Timmer A. Epidemiologie der CED: In: Hoffmann JC, Kroesen AJ Klump B (Hrsg.). Chronisch entzündliche Darmerkrankungen - Handbuch für Klinik und Praxis. 2. Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag;; 2009.
35. Khalili H, Huang ES, Ananthakrishnan AN, Higuchi L, Richter JM, Fuchs CS et al. Geographical variation and incidence of inflammatory bowel disease among US women. *Gut* 2012; 61(12):1686–92.
36. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut* 1996; 39(5):690–7.
37. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, van den Heuvel M, van Limbergen J, Griffiths AM. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17(1):423–39.
38. Sartor RB. Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3(7):390–407.
39. Kaser A, Zeissig S, Blumberg RS. Inflammatory bowel disease. *Annu Rev Immunol* 2010; 28:573–621.
40. Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007; 448(7152):427–34.
41. Fujino S, Andoh A, Bamba S, Ogawa A, Hata K, Araki Y et al. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. *Gut* 2003; 52(1):65–70.
42. Heneghan AF, Pierre JF, Kudsk KA. JAK-STAT and intestinal mucosal immunology. *JAKSTAT* 2013; 2(4):e25530.
43. Coskun M, Salem M, Pedersen J, Nielsen OH. Involvement of JAK/STAT signaling in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Pharmacol Res* 2013; 76:1–8.

44. Danese S, Grisham M, Hodge J, Telliez J-B. JAK inhibition using tofacitinib for inflammatory bowel disease treatment: a hub for multiple inflammatory cytokines. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2016; 310(3):G155-62.
45. Gálvez J. Role of Th17 Cells in the Pathogenesis of Human IBD. *ISRN Inflamm* 2014; 2014:928461.
46. Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ. Janus kinases in immune cell signaling. *Immunol Rev* 2009; 228(1):273–87.
47. Langrish CL, McKenzie BS, Wilson NJ, Waal Malefyt R de, Kastelein RA, Cua DJ. IL-12 and IL-23: master regulators of innate and adaptive immunity. *Immunol Rev* 2004; 202:96–105.
48. O'Sullivan LA, Liongue C, Lewis RS, Stephenson SEM, Ward AC. Cytokine receptor signaling through the Jak-Stat-Socs pathway in disease. *Mol Immunol* 2007; 44(10):2497–506.
49. Scher JU, Littman DR, Abramson SB. Microbiome in Inflammatory Arthritis and Human Rheumatic Diseases. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68(1):35–45.
50. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, Chao C-C, Sathe M, Grein J et al. IL-23 induces spondyloarthritis by acting on ROR- γ t+ CD3+CD4-CD8- enthesal resident T cells. *Nat Med* 2012; 18(7):1069–76.
51. Cornick S, Tawiah A, Chadee K. Roles and regulation of the mucus barrier in the gut. *Tissue Barriers* 2015; 3(1-2):e982426.
52. Sturm A, Dignass AU. Epithelial restitution and wound healing in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14(3):348–53.
53. Mudter J, Neurath MF. Die Rolle von Zytokinen in der Pathogenese und Therapie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2003; 46(3):217–24.
54. Fournier BM, Parkos CA. The role of neutrophils during intestinal inflammation. *Mucosal Immunol* 2012; 5(4):354–66.
55. van Assche G, Rutgeerts P. Physiological basis for novel drug therapies used to treat the inflammatory bowel diseases. I. Immunology and therapeutic potential of antiadhesion molecule therapy in inflammatory bowel disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 288(2):G169-74.
56. Misselwitz B, Senn J-D. Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulatoren bei Colitis ulcerosa – Game Changer oder einer unter vielen? *Schweiz. Gastroenterol.* 2022; 3(4):161–4.
57. Currò D, Pugliese D, Armuzzi A. *Frontiers in Drug Research and Development for Inflammatory Bowel Disease.* *Front Pharmacol* 2017; 8:400.
58. Karuppuchamy T, Behrens E-H, González-Cabrera P, Sarkisyan G, Gima L, Boyer JD et al. Sphingosine-1-phosphate receptor-1 (S1P1) is expressed by lymphocytes, dendritic cells, and endothelium and modulated during inflammatory bowel disease. *Mucosal Immunol* 2017; 10(1):162–71.

59. Nielsen OH, Li Y, Johansson-Lindbom B, Coskun M. Sphingosine-1-Phosphate Signaling in Inflammatory Bowel Disease. *Trends Mol Med* 2017; 23(4):362–74.
60. Briskin M, Winsor-Hines D, Shyjan A, Cochran N, Bloom S, Wilson J et al. Human mucosal addressin cell adhesion molecule-1 is preferentially expressed in intestinal tract and associated lymphoid tissue. *Am J Pathol* 1997; 151(1):97–110.
61. Hanauer SB. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12 Suppl 1:S3-9.
62. Monteleone G, Caprioli F. T-cell-directed therapies in inflammatory bowel diseases. *Clin Sci (Lond)* 2010; 118(12):707–15.
63. Mahadea D, Adamczewska E, Ratajczak AE, Rychter AM, Zawada A, Eder P et al. Iron Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Diseases-A Narrative Review. *Nutrients* 2021; 13(11):1–14.
64. Rogler G, Vavricka S. Anemia in inflammatory bowel disease: an under-estimated problem? *Front Med (Lausanne)* 2014; 1:58.
65. Turel S, Kirik A, Kuscu B, Ergun U, Kaya M, Dogru T. Protein losing enteropathy: A rare complication of ulcerative colitis. *Med-Science* 2019; 8(4):1041.
66. Baumgart DC. The diagnosis and treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106(8):123–33.
67. 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.
68. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011; 140(6):1785–94.
69. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, Aadland E, Høie O, Cvancarova M et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol* 2009; 44(4):431–40.
70. Monstad I, Hovde O, Solberg IC, A Moum B. Clinical course and prognosis in ulcerative colitis: results from population-based and observational studies. *Annals of Gastroenterology* 2014; 27:95–104.
71. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Nielsen OH, Binder V. Changes in extent of ulcerative colitis: a study on the course and prognostic factors. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31(3):260–6.
72. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology* 1994; 107(1):3–11.
73. Gan SI, Beck PL. A new look at toxic megacolon: an update and review of incidence, etiology, pathogenesis, and management. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(11):2363–71.

74. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis* 2017; 11(7):769–84.
75. Miniello S, Marzaioli R, Balzanelli MG, Dantona C, Lippolis AS, Barnabà D et al. Toxic megacolon in ulcerative rectocolitis. Current trends in clinical evaluation, diagnosis and treatment. *Ann Ital Chir* 2014; 85(1):45–9.
76. Buhr H-J, Utzig M, Stange E. Surgery in ulcerative colitis. *Z Gastroenterol* 2004; 42(9):1018–20.
77. Travis SPL, Stange EF, Lémann M, Oresland T, Bemelman WA, Chowers Y et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohns Colitis* 2008; 2(1):24–62.
78. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults (update): American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(7):1371–85.
79. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001; 48(4):526–35.
80. Herszényi L, Barabás L, Miheller P, Tulassay Z. Colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease: the true impact of the risk. *Dig Dis* 2015; 33(1):52–7.
81. Hauser H. Das Kolorektale Karzinom - Teil 1: Epidemiologie, Präkanzerosen Primär- und Sekundärprävention. *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen* 2004; 2:6–11.
82. Herbay A von. Carcinoma in chronic inflammatory bowel diseases. *Internist (Berl)* 1998; 39(10):1024–9.
83. Beaugerie L, Svrcek M, Seksik P, Bouvier A-M, Simon T, Allez M et al. Risk of colorectal high-grade dysplasia and cancer in a prospective observational cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2013; 145(1):166-175.e8.
84. van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B, Danese S, Gionchetti P, Moser G et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 3: special situations. *Journal of Crohn's and Colitis* 2013; 7(1):1–33.
85. Velayos FS, Loftus EV, Jess T, Harmsen WS, Bida J, Zinsmeister AR et al. Predictive and protective factors associated with colorectal cancer in ulcerative colitis: A case-control study. *Gastroenterology* 2006; 130(7):1941–9.
86. Allen PB, Kamm MA, Cruz P de, Desmond PV. Dysplastic lesions in ulcerative colitis: changing paradigms. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16(11):1978–83.
87. Tajiri T, Tate G, Mitsuya T, Endo Y, Inoue K, Yoshida M et al. Localized giant inflammatory polyposis (filiform polyposis) with diverticula in ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 2003; 38(9):912–4.

88. Torres J, Billioud V, Sachar DB, Peyrin-Biroulet L, Colombel J-F. Ulcerative colitis as a progressive disease: the forgotten evidence. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18(7):1356–63.
89. Ramos L, Teo-Loy J, Barreiro-de Acosta M. Disease clearance in ulcerative colitis: Setting the therapeutic goals for future in the treatment of ulcerative colitis. *Front Med (Lausanne)* 2022; 9:1102420.
90. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis* 2013; 7(4):322–37.
91. Stocchi L, Pemberton JH. Pouch and pouchitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2001; 30(1):223–41.
92. Cima RR. Timing and indications for colectomy in chronic ulcerative colitis: Surgical consideration. *Dig Dis* 2010; 28(3):501–7.
93. Biondi A, Zoccali M, Costa S, Troci A, Contessini-Avesani E, Fichera A. Surgical treatment of ulcerative colitis in the biologic therapy era. *World J Gastroenterol* 2012; 16:1861–70.
94. Kucharzik T, Koletzko S, Kannengiesser K, Dignass A. Ulcerative Colitis-Diagnostic and Therapeutic Algorithms. *Dtsch Arztebl Int* 2020; 117(33-34):564–74.
95. Eriksson C, Cao Y, Rundquist S, Zhulina Y, Henriksson I, Montgomery S et al. Changes in medical management and colectomy rates: a population-based cohort study on the epidemiology and natural history of ulcerative colitis in Örebro, Sweden, 1963-2010. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 46(8):748–57.
96. Frolkis AD, Bruyn J de, Jette N, Lowerison M, Engbers J, Ghali W et al. The Association of Smoking and Surgery in Inflammatory Bowel Disease is Modified by Age at Diagnosis. *Clin Transl Gastroenterol* 2016; 7(4):e165.
97. Itzkowitz SH, Present DH. Consensus conference: Colorectal cancer screening and surveillance in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11(3):314–21.
98. Larson DW, Pemberton JH. Current concepts and controversies in surgery for IBD. *Gastroenterology* 2004; 126(6):1611–9.
99. McIntyre PB, Pemberton JH, Wolff BG, Beart RW, Dozois RR. Comparing functional results one year and ten years after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 1994; 37(4):303–7.
100. Beddy D, Dozois EJ, Pemberton JH. Perioperative complications in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17(7):1610–9.
101. Shen B, Lashner BA. Diagnosis and treatment of pouchitis. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2008; 4(5):355–61.
102. Pardi DS, Sandborn WJ. Systematic review: the management of pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23(8):1087–96.
103. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007; 369(9573):1641–57.

104. Hueting WE, Buskens E, van der Tweel I, Gooszen HG, van Laarhoven, Cees J H M. Results and complications after ileal pouch anal anastomosis: a meta-analysis of 43 observational studies comprising 9,317 patients. *Dig Surg* 2005; 22(1-2):69–79.
105. Kiss LS, Lakatos PL. Natural history of ulcerative colitis: current knowledge. *Curr Drug Targets* 2011; 12(10):1390–5.
106. Turunen P, Ashorn M, Auvinen A, Iltanen S, Huhtala H, Kolho K-L. Long-term health outcomes in pediatric inflammatory bowel disease: a population-based study. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15(1):56–62.
107. Stallmach A, Häuser W, L'hoest H, Marschall U. Die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa: Herausforderungen an die Versorgung: In: BARMER GEK Gesundheitswesen aktuell 2012; 2012.
108. Lee JH, Cheon JH, Moon CM, Park JJ, Hong SP, Kim TI et al. Do patients with ulcerative colitis diagnosed at a young age have more severe disease activity than patients diagnosed when older? *Digestion* 2010; 81(4):237–43.
109. Riegler G, Tartaglione MT, Carratú R, D'Incá R, Valpiani D, Russo MI et al. Age-related clinical severity at diagnosis in 1705 patients with ulcerative colitis: a study by GISC (Italian Colon-Rectum Study Group). *Dig Dis Sci* 2000; 45(3):462–5.
110. Ananthakrishnan AN, Issa M, Beaulieu DB, Skaros S, Knox JF, Lemke K et al. History of medical hospitalization predicts future need for colectomy in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15(2):176–81.
111. Dave M, Loftus EV, JR. Mucosal healing in inflammatory bowel disease—a true paradigm of success? *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2012; 8(1):29–38.
112. Lichtenstein GR, Rutgeerts P. Importance of mucosal healing in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16(2):338–46.
113. Neurath MF, Travis SPL. Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Gut* 2012; 61(11):1619–35.
114. Pineton de Chambrun G, Peyrin-Biroulet L, Lémann M, Colombel J-F. Clinical implications of mucosal healing for the management of IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7(1):15–29.
115. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, Rumbles S, Schofield G, Kamm M et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2004; 126(2):451–9.
116. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, Rumbles S, Schofield G, Kamm MA et al. Cancer surveillance in longstanding ulcerative colitis: endoscopic appearances help predict cancer risk. *Gut* 2004; 53(12):1813–6.
117. Parente F, Molteni M, Marino B, Colli A, Ardizzone S, Greco S et al. Are colonoscopy and bowel ultrasound useful for assessing response to short-term therapy and predicting disease outcome of moderate-to-severe forms of ulcerative colitis?: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(5):1150–7.

118. Wright R, Truelove SR. Serial rectal biopsy in ulcerative colitis during the course of a controlled therapeutic trial of various diets. *Am J Dig Dis* 1966; 11(11):847–57.
119. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, Esser D, Wang Y, Lang Y et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2011; 141(4):1194–201.
120. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353(23):2462–76.
121. Ardizzone S, Cassinotti A, Duca P, Mazzali C, Penati C, Manes G et al. Mucosal healing predicts late outcomes after the first course of corticosteroids for newly diagnosed ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9(6):483-489.e3.
122. Ferrante M, Vermeire S, Fidder H, Schnitzler F, Noman M, van Assche G et al. Long-term outcome after infliximab for refractory ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2008; 2(3):219–25.
123. Frøslie KF, Jahnsen J, Moum BA, Vatn MH. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology* 2007; 133(2):412–22.
124. Gupta RB, Harpaz N, Itzkowitz S, Hossain S, Matula S, Kornbluth A et al. Histologic inflammation is a risk factor for progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a cohort study. *Gastroenterology* 2007; 133(4):1099-105; quiz 1340-1.
125. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21(8):1982–92.
126. Lakatos L, Pandur T, David G, Balogh Z, Kuronya P, Tollas A et al. Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: results of a 25-year follow-up study. *World J Gastroenterol* 2003; 9(10):2300–7.
127. Veloso FT, Carvalho J, Magro F. Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. *J Clin Gastroenterol* 1996; 23(1):29–34.
128. Thomas PD, Keat AC, Forbes A, Ciclitira PJ, Nicholls RJ. Extraintestinal manifestations of ulcerative colitis following restorative proctocolectomy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11(9):1001–5.
129. Reinshagen M, Fölsch UR. Extraintestinal manifestations in ulcerative colitis. *Z Gastroenterol* 2004; 42(9):1024–8.
130. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis* 2017; 11(6):649–70.

131. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel J-F. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006; 55(6):749–53.
132. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955; 2(4947):1041–8.
133. Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis* 2022; 16(1):2–17.
134. 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.
135. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsantrag gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2023-B-054: Vorgangsnummer: 2023-B-054; 2023.
136. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen: Fachinformation: Stand Juni 2021; 2021 [Abgerufen am: 20.02.2024]. Abrufbar unter: URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/dfae6c73-f83e-45b6-a9de-5858c123e449.pdf>.
137. 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.
138. Bokemeyer B, Picker N, Kromer D, Rosin L, Patel H. Rates of clinical remission and inadequate response to advanced therapies among patients with ulcerative colitis in Germany. *Int J Colorectal Dis* 2023; 38(1):116.
139. Bokemeyer B, Picker N, Wilke T, Rosin L, Patel H. Inadequate Response, Treatment Patterns, Health Care Utilization, and Associated Costs in Patients With Ulcerative Colitis: Retrospective Cohort Study Based on German Claims Data. *Inflamm Bowel Dis* 2022; 28(11):1647–57.
140. Takeda Pharma A/S. ENTYVIO® 108 mg Injektionslösung: Fachinformation: Stand April 2023; 2023 [Abgerufen am: 20.02.2024]. Abrufbar unter: URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/c8540096-75e2-4930-bd73-5fd7246a193c.pdf>.
141. Ørding Olsen K, Juul S, Berndtsson I, Oresland T, Laurberg S. Ulcerative colitis: female fecundity before diagnosis, during disease, and after surgery compared with a population sample. *Gastroenterology* 2002; 122(1):15–9.
142. Fazio VW, Ziv Y, Church JM, Oakley JR, Lavery IC, Milsom JW et al. Ileal pouch-anal anastomoses complications and function in 1005 patients. *Ann Surg* 1995; 222(2):120–7.

143. Jess T, Gamborg M, Munkholm P, Sørensen TIA. Overall and cause-specific mortality in ulcerative colitis: meta-analysis of population-based inception cohort studies. *Am J Gastroenterol* 2007; 102(3):609–17.
144. Marsal J, Barreiro-de Acosta M, Blumenstein I, Cappello M, Bazin T, Sebastian S. Management of Non-response and Loss of Response to Anti-tumor Necrosis Factor Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *Front Med (Lausanne)* 2022; 9:897936.
145. Hyun HK, Zhang H-S, Yu J, Kang EA, Park J, Park SJ et al. Comparative effectiveness of second-line biological therapies for ulcerative colitis and Crohn's disease in patients with prior failure of anti-tumour necrosis factor treatment. *BMC Gastroenterol* 2022; 22(1):143.
146. Gisbert JP, Marín AC, McNicholl AG, Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41(7):613–23.
147. Hanrahan TP, Chan R, Tassone D, Ding NS, Basnayake C, Schulberg J et al. Persistence of Second and Third-Line Biologics in Inflammatory Bowel Disease: A Multi-Centre Cohort Study. *Future Pharmacology* 2022; 2(4):669–80.
148. Favale A, Onali S, Caprioli F, Pugliese D, Armuzzi A, Macaluso FS et al. Comparative Efficacy of Vedolizumab and Adalimumab in Ulcerative Colitis Patients Previously Treated With Infliximab. *Inflamm Bowel Dis* 2019; 25(11):1805–12.
149. Engel T, Ungar B, Yung DE, Ben-Horin S, Eliakim R, Kopylov U. Vedolizumab in IBD- Lessons From Real-world Experience; A Systematic Review and Pooled Analysis. *Journal of Crohn's and Colitis* 2018; 12(2):245–57.
150. Ochsenkühn T, Tillack C, Szokodi D, Janelidze S, Schnitzler F. Clinical outcomes with ustekinumab as rescue treatment in therapy-refractory or therapy-intolerant ulcerative colitis. *United European Gastroenterol J* 2020; 8(1):91–8.
151. Sablich R, Urbano MT, Scarpa M, Scognamiglio F, Paviotti A, Savarino E. Vedolizumab is superior to infliximab in biologic naïve patients with ulcerative colitis. *Sci Rep* 2023; 13(1):1816.
152. White JR, Din S, Ingram RJM, Foley S, Alam MA, Robinson R et al. Experiences of using vedolizumab in the treatment of inflammatory bowel disease in the East Midlands UK - a retrospective observational study. *Scand J Gastroenterol* 2020; 55(8):907–16.
153. Chaparro M, Garre A, Iborra M, Sierra-Ausín M, Barreiro-de Acosta M, Fernández-Clotet A et al. Effectiveness and Safety of Ustekinumab in Ulcerative Colitis: Real-world Evidence from the ENEIDA Registry. *Journal of Crohn's and Colitis* 2021; 15(11):1846–51.
154. Dragoni G, Bagnoli S, Le Grazie M, Campani C, Rogai F, Manetti N et al. Long-term efficacy and safety of vedolizumab in patients with inflammatory bowel diseases: A real-life experience from a tertiary referral center. *J Dig Dis* 2019; 20(5):235–42.
155. Christensen B, Colman RJ, Micic D, Gibson PR, Goepfing SR, Yarur A et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance for Inflammatory Bowel Disease: 12-month Effectiveness and Safety. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24(4):849–60.

156. Eriksson C, Rundquist S, Lykiardopoulos V, Udumyan R, Karlén P, Grip O et al. Real-world effectiveness of vedolizumab in inflammatory bowel disease: week 52 results from the Swedish prospective multicentre SVEAH study. *Therap Adv Gastroenterol* 2021; 14:17562848211023386.
157. Thunberg J, Björkqvist O, Hedin CRH, Forss A, Söderman C, Bergemalm D et al. Ustekinumab treatment in ulcerative colitis: Real-world data from the Swedish inflammatory bowel disease quality register. *United European Gastroenterol J* 2022; 10(7):631–9.
158. Yarur AJ, Deshpande AR, Sussman DA, Hauenstein S, Lockton S, Barkin JS et al. Clinical Research Highlights in IBD: Diagnosis and Anti-Tumor Necrosis Factor Monitoring: Serum Adalimumab Levels and Antibodies Correlate with Endoscopic Intestinal Inflammation and Inflammatory Markers in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2013; 9:6.
159. Yanai H, Hanauer SB. Assessing response and loss of response to biological therapies in IBD. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(4):685–98.
160. Ordás I, Mould DR, Feagan BG, Sandborn WJ. Anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: pharmacokinetics-based dosing paradigms. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 91(4):635–46.
161. Long MD, Cohen RD, Smith TW, DiBonaventura M, Gruben D, Bargo D et al. Retrospective Database Analysis: Dose Escalation and Adherence in Patients Initiating Biologics for Ulcerative Colitis. *Dig Dis* 2022; 40(5):553–64.
162. Danese S, Allez M, van Bodegraven AA, Dotan I, Gisbert JP, Hart A et al. Unmet Medical Needs in Ulcerative Colitis: An Expert Group Consensus. *Dig Dis* 2019; 37(4):266–83.
163. Janssen Biologics B.V. Simponi® 50 mg Injektionslösung Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze: Stand November 2023; 2023 [Abgerufen am: 20.02.2024]. Abrufbar unter: URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/82077920-3dc9-4b57-a752-7d399144d25e.pdf>.
164. Janssen Biologics B.V. REMICADE® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation: Stand Oktober 2023; 2023 [Abgerufen am: 20.02.2024]. Abrufbar unter: URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/a439a68f-1b22-45aa-8a75-3850cf5116df.pdf>.
165. Celltrion Healthcare Hungary Kft. Remsima® 120 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Remsima® 120 mg Injektionslösung im Fertigpen: Fachinformation: Stand Juli 2023; 2023 [Abgerufen am: 16.01.2024]. Abrufbar unter: URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/1d51cac6-e528-4c06-9c2b-33203b739315.pdf>.
166. Takeda Pharma A/S. ENTYVIO® 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation: Stand Januar 2022; 2022 [Abgerufen am: 20.02.2024]. Abrufbar unter: URL:

<https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/77003511-2e20-40b9-aa3c-5a9857c6a195.pdf>.

167. Janssen-Cilag International NV. STELARA® 130 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation: Stand Mai 2023; 2023 [Abgerufen am: 20.02.2024]. Abrufbar unter: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/971407fd-75b7-4f11-abb1-89b4eefdb69d.pdf>. URL:

168. Janssen-Cilag International NV. STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung: Fachinformation: Stand Mai 2023; 2023 [Abgerufen am: 20.02.2024]. Abrufbar unter: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/273b1cd1-5c95-45ec-85fd-52afffc740a.pdf>. URL:

169. Galapagos Biopharma Germany GmbH. Jyseleca® Filmtabletten: Fachinformation: Stand Januar 2024; 2024 [Abgerufen am: 20.02.2024]. Abrufbar unter: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/651c0169-1483-456c-892f-af2c931231a9.pdf>. URL:

170. Pfizer Europe MA EEIG. XELJANZ® 5 mg/ 10 mg Filmtabletten: Fachinformation: Stand Oktober 2023; 2023 [Abgerufen am: 20.02.2024]. Abrufbar unter: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/652fce0a-24af-484f-a6fb-51f1438078ec.pdf>. URL:

171. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. RINVOQ® 15 mg/30 mg/45 mg Retardtabletten: Fachinformation: Stand Dezember 2023; 2023 [Abgerufen am: 20.02.2024]. Abrufbar unter: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/3c97e727-392f-4ff1-aa63-8432336cba4b.pdf>. URL:

172. Lilly Deutschland GmbH. Omvoh® 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/in einem Fertigen Omvoh® 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation: Stand Dezember 2023; 2023 [Abgerufen am: 20.02.2024]. Abrufbar unter: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/b7a8040e-26df-4030-a809-37f1e18a436e.pdf>. URL:

173. Holstiege J, Klimke K, Akmatov MK, Kohring C, Dammertz L, Bätzing J. Bundesweite Verordnungstrends biologischer Arzneimittel bei häufigen Autoimmunerkrankungen, 2012 bis 2018; 2021 [Abgerufen am: 20.02.2024]. Abrufbar unter: https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/117/VA_21-03_Bericht_Biologika_V2-2021-05-12.pdf. URL:

174. Sandborn WJ, Vermeire S, Peyrin-Biroulet L, Dubinsky MC, Panes J, Yarur A et al. Etrasimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (ELEVATE): two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies. *The Lancet* 2023; 401(10383):1159–71.

175. Peyrin-Biroulet L, Adams J, Turner S, Trokan L, Panes J. P573 Safety and immune modulatory properties of etrasimod (APD334), a next-generation oral, selective sphingosine 1-

phosphate receptor (S1PR) modulator, in healthy volunteers. *Journal of Crohn's and Colitis* 2018; 12(supplement_1):S397-S397.

176. 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.

177. Mueller S, Khalid M, Patel H, Wilke T, Dittmar A. P662 A retrospective claims analysis on the prevalence and incidence of ulcerative colitis in Germany and the frequency of advanced therapy use. *Journal of Crohn's and Colitis* 2021; 15(Supplement_1):S587-S588.

178. European Medicines Agency. Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Ulcerative Colitis; 2018 [Abgerufen am: 20.02.2024]. Abrufbar unter: URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-development-new-medicinal-products-treatment-ulcerative-colitis-revision-1_en.pdf.

179. Brandes JW, Lorenz-Meyer H. Epidemiologic aspects of Crohn regional enterocolitis and ulcerative colitis in Marburg/Lahn (West Germany) between 1962 and 1975. *Z Gastroenterol* 1983; 21(2):69–78.

180. Daiss W, Scheurlen M, Malchow H. Epidemiology of inflammatory bowel disease in the county of Tübingen (West Germany). *Scand J Gastroenterol Suppl* 1989; 170:39-43; discussion 50-5.

181. Dirks E, Förster S, Thom M, Quebe-Fehling E, Goebell H. Prospective study of the incidence and prevalence of ulcerative colitis in a large urban population in Germany (western Ruhr area). *Z Gastroenterol* 1994; 32(6):332–7.

182. Hein R, Schubert I. V30: Schätzung der Prävalenz von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa in Deutschland auf Basis von GKV-Daten.: In: Universität Regensburg (Hrsg). 7. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie - Population und Patienten: Epidemiologie als Brücke in eine gesunde Zukunft. Regensburg; 2012.

183. Hein R, Köster I, Bollschweiler E, Schubert I. Prevalence of inflammatory bowel disease: estimates for 2010 and trends in Germany from a large insurance-based regional cohort. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49(11):1325–35.

184. Hein R, Köster I, Küpper-Nybelen J, Schubert I. Abschlussbericht Takeda Pharma Vertrieb GmbH: Epidemiologie, Versorgung und Kostenschätzung für Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa; 2015.

185. Grandt Daniel, Schubert I. BARMER GEK Arzneimittelreport 2016; 2016 [Abgerufen am: 20.02.2024]. Abrufbar unter: URL: <https://www.barmer.de/resource/blob/1026452/5d1b2964c4fe2dc9de815c357fda7dc8/barmer-gek-arzneimittel-report-2016-data.pdf>.

186. Kaufmännische Krankenkasse. KKH-Versicherte mit CED-chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa /ICD-Schlüssel K51 und Morbus Crohn/ICD-Schlüssel K50) in den einzelnen Ländern 2015; 2015.

187. Pfizer Pharma GmbH. Tofacitinib (XELJANZ®): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 3B; 2018 [Abgerufen am: 20.02.2024]. Abrufbar unter: URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2552/2018-08-14_Modul3B_Tofacitinib.pdf.

188. Santiago M, Stocker F, Ministro P, Gonçalves R, Carvalho D, Portela F et al. Incidence Trends of Inflammatory Bowel Disease in a Southern European Country: A Mirror of the Western World? Clin Transl Gastroenterol 2022; 13(5):e00481.

189. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschland zum 31.12.2022 nach Altersjahren; 2023.

190. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Filgotinib (neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa); 2022 [Abgerufen am: 20.02.2024]. Abrufbar unter: URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8514/2022-05-19_AM-RL-XII_Filgotinib_D-743_TrG.pdf.

191. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ozanimod (Neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa): Vom 16. Juni 2022; 2022 [Abgerufen am: 20.02.2024]. Abrufbar unter: URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8572/2022-06-16_AM-RL-XII_Ozanimod_D-769_TrG.pdf.

192. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa, vorbehandelt); 2023 [Abgerufen am: 20.02.2024]. Abrufbar unter: URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9270/2023-02-16_AM-RL-XII_Upadacitinib-Colitis-ulcerosa_D-848_TrG.pdf.

193. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln: KF23BUND, Stand: August 2023; 2023 [Abgerufen am: 20.02.2024]. Abrufbar unter: URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2023Bund_August_2023.pdf.

194. Pfizer Pharma GmbH. Herleitung der Zielpopulation; 2024.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Vorbemerkungen zu den Therapiekosten

Bei der CU handelt es sich um eine chronische und in den meisten Fällen lebenslang bestehenbleibende Erkrankung. Die Behandlung der CU erfolgt in der Regel kontinuierlich und ist nicht zeitlich beschränkt.

Wenn sich die die Angaben zum Behandlungsmodus, zum Verbrauch sowie zu den Kosten der Arzneimittel zwischen verschiedenen Patientenpopulationen nicht unterscheiden, werden diese in den Tabellen zusammengefasst.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Etrasimod	Teilpopulation a), b), c) und d)*	Kontinuierlich 2 mg täglich p.o.	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Adalimumab	Teilpopulation a), b), c) und d)	Kontinuierlich Induktionsdosis in Woche 0 bzw. Woche 2, danach alle 1-2 Wochen s.c.	<u>1. Jahr (inkl. Induktionsphase):</u> 26,1-52,1 <u>Folgejahre (Erhaltungsphase):</u> 26,1-52,1	1
Filgotinib	Teilpopulation b)	Kontinuierlich Einmal täglich p.o.	<u>1. Jahr (inkl. Induktionsphase):</u> 365 <u>Folgejahre (Erhaltungsphase):</u> 365	1
Golimumab	Teilpopulation a) und b)	Kontinuierlich Induktion in Woche 0 bzw. 2, danach alle 4 Wochen s.c.	<u>1. Jahr (inkl. Induktionsphase):</u> 14,5 <u>Folgejahre (Erhaltungsphase):</u> 13	1
Infliximab	Teilpopulation a) und b)	Kontinuierlich Induktion in Woche 0, 2 und Woche 6, danach alle 8 Wochen i.v. <i>oder</i> Induktion in Woche 0 und 2 i.v., ab Woche 6 alle 2 Wochen s.c.	<u>1. Jahr (inkl. Induktionsphase):</u> 8,8 i.v. <u>Folgejahre (Erhaltungsphase):</u> 6,5 i.v. <i>oder</i> <u>1. Jahr (inkl. Induktionsphase):</u> 26,1 s.c. <u>Folgejahre (Erhaltungsphase):</u> 26,1 s.c.	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Infliximab	Teilpopulation c) und d)	Kontinuierlich Induktion in Woche 0, 2 und Woche 6, danach alle 8 Wochen (i.v.)	<u>1. Jahr (inkl. Induktionsphase):</u> 8,8 i.v. <u>Folgejahre (Erhaltungsphase):</u> 6,5 i.v.	1
Mirikizumab	Teilpopulation a) und b)	Kontinuierlich Induktion in Woche 0, 4 und 8 i.v. , danach alle 4 Wochen s.c.	<u>1. Jahr (inkl. Induktionsphase):</u> 14 <u>Folgejahre (Erhaltungsphase):</u> 13	1
Ozanimod	Teilpopulation a) und b)	Kontinuierlich Einmal täglich p.o.	<u>1. Jahr (inkl. Induktionsphase):</u> 365 <u>Folgejahre (Erhaltungsphase):</u> 365	1
Tofacitinib	Teilpopulation b)	Kontinuierlich Zweimal täglich p.o.	<u>1. Jahr (inkl. Induktionsphase):</u> 730 <u>Folgejahre (Erhaltungsphase):</u> 730	0,5
Upadacitinib	Teilpopulation b)	Kontinuierlich Einmal täglich p.o.	<u>1. Jahr (inkl. Induktionsphase):</u> 365 <u>Folgejahre (Erhaltungsphase):</u> 365	1
Ustekinumab	Teilpopulation a) und b)	Kontinuierlich Induktion i.v. in Woche 0, Erhaltung s.c. nach 8 Wochen und danach alle 8-12 Wochen	<u>1. Jahr (inkl. Induktionsphase):</u> 5,7-7,5 <u>Folgejahre (Erhaltungsphase):</u> 4,3-6,5	1
Vedolizumab	Teilpopulation a) und b)	Kontinuierlich Induktion in Woche 0, 2 und Woche 6 i.v., danach alle 4-8 Wochen i.v. bzw. alle 2 Wochen s.c.	<u>1. Jahr (inkl. Induktionsphase):</u> 8,8-14,5 i.v. <u>Folgejahre (Erhaltungsphase):</u> 6,5-13 i.v.	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
			oder <u>1. Jahr (inkl. Induktionsphase):</u> 26,1 s.c. <u>Folgejahre (Erhaltungsphase):</u> 26,1 s.c.	
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p>				
<p>Abkürzungen: i.v.: intravenös; p.o.: peroral; s.c.: subkutan * Teilpopulationen: Teilpopulation a): „Erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen“ Teilpopulation b): „Erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf ein Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen“ Teilpopulation c): „Patient:innen von ≥ 16 bis < 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen“ Teilpopulation d): „Patient:innen von ≥ 16 bis < 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf ein Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen“</p>				

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

Angaben zum Behandlungsmodus und zur Behandlungsdauer der einzelnen Wirkstoffe

Zu bewertendes Arzneimittel

Etrasimod

Gemäß Fachinformation wird Etrasimod angewendet als Monotherapie zur Behandlung von Patient:innen ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen. Die empfohlene Dosis beträgt 2 mg einmal täglich.

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Adalimumab

Gemäß Fachinformation ist Adalimumab indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven CU bei erwachsenen Patient:innen, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroiden und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder AZA, unzureichend

angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist. Die empfohlene Induktionsdosis für Adalimumab beträgt 160 mg in Woche 0 (verabreicht als 4 Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages oder als 2 Injektionen von 40 mg pro Tag an 2 aufeinanderfolgenden Tagen) und 80 mg in Woche 2 (verabreicht als 2 Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages). Nach der Induktionsbehandlung beträgt die empfohlene Dosis 40 mg als subkutane Injektion jede zweite Woche. Einige Patient:innen, bei deren Behandlung mit Adalimumab 40 mg jede zweite Woche ein Wirkverlust auftritt, können von einer Erhöhung der Dosierung auf 40 mg Adalimumab jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche profitieren. (1).

Filgotinib

Filgotinib ist laut Fachinformation ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver CU bei erwachsenen Patient:innen, die auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht mehr vertragen haben. Die empfohlene Dosis für eine Induktionsbehandlung beträgt 200 mg einmal täglich. Die empfohlene Dosis für eine Erhaltungstherapie beträgt 200 mg einmal täglich (2).

Golimumab

Golimumab wird laut Fachinformation angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven CU bei erwachsenen Patient:innen, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder AZA, unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben. Bei Patient:innen bis 80 kg Körpergewicht wird Golimumab mit einer initialen Dosis von 200 mg verabreicht, gefolgt von 100 mg nach 2 Wochen. Patient:innen, die ausreichend angesprochen haben, sollten nach 6 Wochen 50 mg und anschließend eine Erhaltungsdosis von 50 mg alle 4 Wochen erhalten. Patient:innen, die unzureichend angesprochen haben, können von einer Fortsetzung der Behandlung mit 100 mg nach 6 Wochen und einer anschließenden Erhaltungsdosis von 100 mg alle 4 Wochen profitieren. Bei Patient:innen mit einem Körpergewicht von ≥ 80 kg wird Golimumab mit einer initialen Dosis von 200 mg verabreicht, gefolgt von 100 mg nach 2 Wochen und einer anschließenden Erhaltungsdosis von 100 mg alle 4 Wochen (3).

Infliximab

Infliximab wird laut Fachinformation angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven CU bei erwachsenen Patient:innen, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder AZA, unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben. Bei erwachsenen Patient:innen wird eine Dosis von 5 mg/kg als intravenöse Infusion verabreicht, gefolgt von weiteren Infusionen mit 5 mg/kg 2 und 6 Wochen nach der ersten Infusion, danach alle 8 Wochen (4). Alternativ kann Infliximab auch subkutan

verabreicht werden, dazu wird nach den intravenös verabreichten Induktionsdosen in Woche 0 und 2 ab Woche 6 alle 2 Wochen 120 mg Infliximab verabreicht (4, 5).

Mirikizumab

Mirikizumab ist laut Fachinformation angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen. Die Induktionsdosis beträgt jeweils 300 mg als intravenöse Infusion über mindestens 30 Minuten in den Wochen 0, 4 und 8. Die Erhaltungsdosis beträgt 200 mg als subkutane Injektion alle 4 Wochen nach Abschluss der Induktionsphase (6).

Ozanimod

Ozanimod ist laut Fachinformation indiziert zur Behandlung erwachsener Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben. Zur Therapieeinleitung wird Ozanimod in einer 7-tägigen Dosissteigerung nach folgendem Schema verabreicht: Tag 1–4 0,23 mg einmal täglich, Tag 5–7 0,46 mg einmal täglich. Danach beträgt die Dosis 0,92 mg einmal täglich, beginnend mit Tag 8 (7).

Tofacitinib

Gemäß Fachinformation ist Tofacitinib indiziert zur Behandlung erwachsener Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben. Die empfohlene Dosis zur Einleitung der Therapie beträgt zweimal täglich 10 mg oral über einen Zeitraum von 8 Wochen. Bei Patient:innen, bei denen bis Woche 8 kein ausreichender Therapieerfolg erzielt wird, kann die Einleitungs-dosis von zweimal täglich 10 mg um weitere 8 Wochen verlängert werden (insgesamt 16 Wochen), gefolgt von zweimal täglich 5 mg als Erhaltungstherapie. Die empfohlene Dosis für die Erhaltungstherapie beträgt zweimal täglich 5 mg Tofacitinib oral, unter bestimmten Bedingungen kann die Dosis für die Erhaltungstherapie auf zweimal täglich 10 mg Tofacitinib erhöht werden (8).

Upadacitinib

Upadacitinib wird laut Fachinformation angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven CU bei erwachsenen Patient:innen, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben. Die empfohlene Anfangsdosis von Upadacitinib beträgt 45 mg einmal täglich über 8 Wochen. Die empfohlene Erhaltungsdosis von Upadacitinib beträgt 15 mg oder 30 mg einmal täglich, je nach individuellem Krankheitsbild des Patient:innen (9).

Ustekinumab

Ustekinumab wird gemäß Fachinformation angewendet für die Behandlung erwachsener Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die entweder auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen. Die erste Dosis wird dabei intravenös Körpergewichtsabhängig als Infusionslösung gegeben, 8 Wochen nach der intravenösen Dosis wird Ustekinumab alle 12 Wochen subkutan mit einer Dosierung von 90 mg verabreicht. Patient:innen, die bei einer Dosierung alle 12 Wochen ihr Ansprechen verlieren, können von einer Erhöhung der Dosierungsfrequenz auf alle 8 Wochen profitieren (10, 11).

Vedolizumab

Gemäß Fachinformation ist Vedolizumab indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der TNF- α -Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

Die empfohlene Dosierung von intravenösem Vedolizumab beträgt 300 mg und wird als intravenöse Infusion zur Einleitung der Behandlung, sowie nach 2 und 6 Wochen und dann alle 8 Wochen verabreicht. Alternativ kann Vedolizumab nach mindestens 2 intravenösen Infusionen als Erhaltungstherapie mit einer empfohlenen Dosierung von 108 mg als subkutane Injektion einmal alle 2 Wochen verabreicht werden. Die erste subkutane Dosis sollte anstelle der nächsten geplanten intravenösen Dosis und danach alle 2 Wochen verabreicht werden (12, 13).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-15). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Etrasimod	Teilpopulation a), b), c) und d)*	Kontinuierlich 2 mg täglich p.o.	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Adalimumab	Teilpopulation a), b), c) und d)	Kontinuierlich <u>1. Jahr:</u> 1x 160 mg in Woche 0, 1x 80 mg in Woche 2, danach alle 2 Wochen 40 mg s.c., oder jede Woche 40 mg s.c. oder alle 2 Wochen 80 mg s.c. <u>Folgejahre:</u> 1x alle 2 Wochen 40 mg s.c. oder 1x alle 7 Tage 40 mg s.c. oder 1x alle 2 Wochen 80 mg s.c.	<u>1. Jahr:</u> 26,1 oder 52,1 <u>Folgejahre:</u> 26,1 oder 52,1
Filgotinib	Teilpopulation b)	Kontinuierlich <u>1. Jahr:</u> 200 mg 1x täglich p.o. <u>Folgejahre:</u> 200 mg 1x täglich p.o.	<u>1. Jahr:</u> 365 <u>Folgejahre:</u> 365
Golimumab	Teilpopulation a) und b)	Kontinuierlich <u>1. Jahr:</u> 1x 200 mg in Woche 0, 1x 100 mg in Woche 2, danach 50 mg oder 100 mg alle 4 Wochen s.c. <u>Folgejahre:</u> 1x alle 4 Wochen 50 mg oder 100 mg s.c. ^a	<u>1. Jahr</u> 14,5 <u>Folgejahre:</u> 13
Infliximab	Teilpopulation a) und b)	Kontinuierlich <u>1. Jahr:</u> 1x in Woche 0, 2 und 6, danach alle 8 Wochen i.v.	<u>1. Jahr:</u> 8,8 i.v. oder 26,1 (2x i.v. + 24,1x s.c.)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		oder 1x in Woche 0 und 2 i.v., ab Woche 6 alle 2 Wochen s.c. <u>Folgejahre:</u> 1x alle 56 Tage 5 mg/kg Körpergewicht i.v. oder 1x alle 2 Wochen 120 mg s.c.	<u>Folgejahre:</u> 6,5 i.v. oder 26,1 s.c.
Infliximab	Teilpopulation c) und d)	Kontinuierlich <u>1. Jahr:</u> 1x in Woche 0, 2 und 6, danach alle 8 Wochen i.v. <u>Folgejahre:</u> 1x alle 56 Tage 5 mg/kg Körpergewicht i.v.	<u>1. Jahr:</u> 8,8 i.v. <u>Folgejahre:</u> 6,5 i.v..
Mirikizumab	Teilpopulation a) und b)	Kontinuierlich <u>1. Jahr:</u> 1x 300 mg in Woche 0, 4 und 8 i.v., danach 200 mg alle 4 Wochen s.c. <u>Folgejahre:</u> 1x 200 mg alle 4 Wochen s.c.	<u>1. Jahr:</u> 14 <u>Folgejahre:</u> 13
Ozanimod	Teilpopulation a) und b)	Kontinuierlich <u>1. Jahr:</u> 0,23 mg 1x täglich an Tag 1-4, 0,46 mg 1x täglich an Tag 5-7, danach 0,92 mg 1x täglich ab Tag 8, jeweils p.o. <u>Folgejahre:</u> 0,92 mg 1x täglich p.o.	<u>1. Jahr:</u> 365 <u>Folgejahre:</u> 365
Tofacitinib	Teilpopulation b)	Kontinuierlich <u>1. Jahr:</u> 10 mg 2x täglich für 8 Wochen, danach 5 mg oder 10 mg 2x täglich p.o.	<u>1. Jahr:</u> 365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		<u>Folgejahre:</u> 5 mg oder 10 mg 2x täglich p.o.	<u>Folgejahre:</u> 365
Upadacitinib	Teilpopulation b)	Kontinuierlich <u>1. Jahr:</u> 45 mg 1x täglich für 8 Wochen, danach 15 mg oder 30 mg 1x täglich p.o. <u>Folgejahre:</u> 15 mg oder 30 mg 1x täglich p.o.	<u>1. Jahr:</u> 365 <u>Folgejahre:</u> 365
Ustekinumab	Teilpopulation a) und b)	Kontinuierlich <u>1. Jahr:</u> 1x 390 mg i.v. in Woche 0, nach 8 Wochen 90 mg s.c., danach 90 mg alle 8 oder 12 Wochen <u>Folgejahre:</u> 1x alle 8 oder 12 Wochen 90 mg s.c.	<u>1. Jahr:</u> 7,5 oder 5,7 <u>Folgejahre:</u> 6,5 oder 4,3
Vedolizumab	Teilpopulation a) und b)	Kontinuierlich <u>1. Jahr:</u> 1x 300 mg in Woche 0, 2 und Woche 6 i.v., danach alle 4 oder 8 Wochen i.v. bzw. 108 mg alle 2 Wochen s.c. <u>Folgejahre:</u> 1x alle 2 Wochen 108 mg s.c. oder 1x alle 4 bzw. 8 Wochen 300 mg i.v.	<u>1. Jahr:</u> 14,5 i.v. oder 8,8 i.v. bzw. 26,1 (Induktion i.v. und Erhaltung s.c.) <u>Folgejahre:</u> 26,1 s.c. oder 6,5 bzw. 13 i.v.
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			
Abkürzungen: i.v.: intravenös; p.o.: peroral; s.c.: subkutan * Teilpopulationen: <i>Teilpopulation a): „Erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen“</i> <i>Teilpopulation b): „Erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf ein Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen“</i>			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<i>Teilpopulation c): „Patient:innen von ≥ 16 bis < 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen“</i>			
<i>Teilpopulation d): „Patient:innen von ≥ 16 bis < 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf ein Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen“</i>			
a: Der dargestellte Behandlungsmodus bezieht sich auf Patient:innen mit einem Körpergewicht von < 80 kg, da laut Mikrozensus 2021 das Durchschnittsgewicht der erwachsenen deutschen Gesamtbevölkerung bei 77,7 kg liegt (14).			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Jahresverbrauch pro Patient:in (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) ^a	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Etrasimod	Teilpopulation a), b), c) und d)*	365	2 mg	730 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Adalimumab	Teilpopulation a), b), c) und d)	<u>1. Jahr:</u>	<u>1. Jahr:</u>	<u>1. Jahr:</u>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) ^a	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
		26,1 oder 52,1 <u>Folgejahre:</u> 26,1 oder 52,1	1x 160 mg in Woche 0, 1x 80 mg in Woche 2, danach alle 2 Wochen 40 mg s.c., oder jede Woche 40 mg s.c. oder alle 2 Wochen 80 mg s.c. <u>Folgejahre:</u> 40 mg oder 80 mg	1.204 mg oder 2.168 mg oder 2.244 mg <u>Folgejahre:</u> 1.044 mg oder 2.084 mg
Filgotinib	Teilpopulation b)	<u>1. Jahr:</u> 365 <u>Folgejahre:</u> 365	<u>1. Jahr:</u> 200 mg 1x täglich p.o. <u>Folgejahre:</u> 200 mg 1x täglich p.o.	<u>1. Jahr:</u> 73.000 mg <u>Folgejahre:</u> 73.000 mg
Golimumab	Teilpopulation a) und b)	<u>1. Jahr:</u> 14,5 <u>Folgejahre:</u> 13	<u>1. Jahr:</u> 1x 200 mg in Woche 0, 1x 100 mg in Woche 2, danach 50 mg oder 100 mg alle 4 Wochen <u>Folgejahre:</u> 50 mg oder 100 mg	<u>1. Jahr:</u> 925 mg oder 1,550 mg <u>Folgejahre:</u> 650 mg oder 1.300 mg
Infliximab	Teilpopulation a) und b)	<u>1. Jahr:</u> 8,8 i.v. oder 26,1 (2x i.v. + 24,1x s.c.) <u>Folgejahre:</u> 6,5 i.v. oder 26,1 s.c.	<u>1. Jahr:</u> 5 mg/kg Körpergewicht i.v. oder 120 mg s.c. <u>Folgejahre:</u> 5 mg/kg Körpergewicht i.v. oder 120 mg s.c.	<u>1. Jahr:</u> 3.520 mg i.v. ^b oder 3.692 mg i.v. + s.c. <u>Folgejahre:</u> 2.600 mg i.v. ^b oder 3.132 mg s.c.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)^a	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Infliximab	Teilpopulation c) und d)	<u>1. Jahr:</u> 8,8 i.v. <u>Folgejahre:</u> 6,5 i.v.	<u>1. Jahr:</u> 5 mg/kg Körpergewicht i.v. <u>Folgejahre:</u> 5 mg/kg Körpergewicht i.v.	<u>1. Jahr:</u> 2.640-3.520 mg i.v. ^b <u>Folgejahre:</u> 1.950-2.600 mg i.v. ^b
Mirikizumab	Teilpopulation a) und b)	<u>1. Jahr:</u> 14 <u>Folgejahre:</u> 13	<u>1. Jahr:</u> 1x 300 mg in Woche 0, 4 und 8 i.v., danach 200 mg alle 4 Wochen s.c. <u>Folgejahre:</u> 1x 200 mg alle 4 Wochen s.c	<u>1. Jahr:</u> 3.100 mg i.v. + s.c. <u>Folgejahre:</u> 2.600 mg s.c.
Ozanimod	Teilpopulation a) und b)	<u>1. Jahr:</u> 365 <u>Folgejahre:</u> 365	<u>1. Jahr:</u> 0,23 mg 1x täglich an Tag 1-4, 0,46 mg 1x täglich an Tag 5-7, danach 0,92 mg 1x täglich ab Tag 8, jeweils p.o. <u>Folgejahre:</u> 0,92 mg 1x täglich p.o.	<u>1. Jahr:</u> 331,66 mg <u>Folgejahre:</u> 335,8 mg
Tofacitinib	Teilpopulation b)	<u>1. Jahr:</u> 365 <u>Folgejahre:</u> 365	<u>1. Jahr:</u> 10 mg 2x täglich für 8 Wochen, danach 5 mg oder 10 mg 2x täglich <u>Folgejahre:</u> 2x 5 mg oder 2x 10 mg	<u>1. Jahr:</u> 4.210 mg oder 7.300 mg <u>Folgejahre:</u> 3.650 mg oder 7.300 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) ^a	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Upadacitinib	Teilpopulation b)	<u>1. Jahr:</u> 365 <u>Folgejahre:</u> 365	<u>1. Jahr:</u> 45 mg 1x täglich für 8 Wochen, danach 15 mg oder 30 mg 1x täglich p.o. <u>Folgejahre:</u> 15 mg oder 30 mg 1x täglich p.o.	<u>1. Jahr:</u> 7.155 mg (bei einer Erhaltungsdosis von 15 mg) oder 11.790 mg (bei einer Erhaltungsdosis von 30 mg) <u>Folgejahre:</u> 5.475 mg (bei einer Erhaltungsdosis von 15 mg) oder 10.950 mg (bei einer Erhaltungsdosis von 30 mg)
Ustekinumab	Teilpopulation a) und b)	<u>1. Jahr:</u> 5,7 oder 7,5 <u>Folgejahre:</u> 4,3 oder 6,5	<u>1. Jahr:</u> 1x 390 mg i.v. in Woche 0, nach 8 Wochen und danach alle 8-12 Wochen 90 mg s.c. <u>Folgejahre:</u> 90 mg	<u>1. Jahr:</u> 813 mg (Erhaltung alle 12 Wochen) oder 975 mg (Erhaltung alle 8 Wochen) <u>Folgejahre:</u> 387 mg oder 585 mg
Vedolizumab	Teilpopulation a) und b)	<u>1. Jahr:</u> 14,5 i.v. oder 8,8 i.v. bzw. 26,1 (Induktion i.v. und Erhaltung s.c.) <u>Folgejahre:</u> 26,1 s.c. oder 6,5-13 i.v.	<u>1. Jahr:</u> 1x 300 mg in Woche 0, 2 und Woche 6 i.v., danach alle 4 oder 8 Wochen i.v. bzw. 108 mg alle 2 Wochen s.c. <u>Folgejahre:</u> 108 mg s.c. oder 300 mg i.v.	<u>1. Jahr:</u> 2.640 mg (i.v. alle 8 Wochen) oder 4.350 mg (i.v. alle 4 Wochen) oder 3.394,8 mg (Induktion i.v. und Erhaltung s.c.) <u>Folgejahre:</u> 2.818,8 mg s.c. oder 1.950-3.900 mg i.v.

i.v.: intravenös; mg: Milligramm; s.c.: subkutan

* Teilpopulationen:

Teilpopulation a): „Erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen“

Teilpopulation b): „Erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf ein Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen“

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) ^a	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<p><i>Teilpopulation c): „Patient:innen von ≥ 16 bis < 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen“</i></p> <p><i>Teilpopulation d): „Patient:innen von ≥ 16 bis < 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf ein Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen“</i></p> <p>a: Bei der Berechnung von gewichtsabhängigen Dosierungen wurde das durchschnittliche Körpergewicht der erwachsenen deutschen Gesamtbevölkerung von 77,7 kg zugrunde gelegt (14). Für Patient:innen zwischen ≥ 16 und < 18 Jahren wurde in Ermangelung eines Durchschnittsgewichts mit einer Spanne von 58,5-70,3 kg gerechnet .</p> <p>b: Rechnerisch ergibt sich bei der intravenösen Gabe von Infliximab ein Verbrauch von 388,5 mg pro Verabreichung für erwachsene Patient:innen und Verbrauch von 292,5 mg bis 351,5 mg für Patient:innen zwischen ≥ 16 und < 18 Jahren, jedoch wird aufgrund der Verwendung von Infusionsbeutel à 100 mg beim Jahresverbrauch auf 400 mg bzw. 300 mg pro Gabe gerundet.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Grundlage der Berechnung des Jahresverbrauchs pro Patient:in für die jeweilige zVT sind die offiziellen Angaben zu den Dosierungen der betrachteten Arzneimittel in den jeweils aktuell gültigen Fachinformationen. Die Berechnung erfolgte anhand der im Anwendungsgebiet gebräuchlichen Verbrauchsmaße.

Die Angaben zum Verbrauch pro Gabe für alle Wirkstoffe in der Tabelle 3-17 basieren auf den jeweiligen Fachinformationen.

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:in errechnet sich durch Multiplikation des Verbrauchs pro Gabe mit den Behandlungstagen pro Jahr.

$$[\text{Verbrauch pro Gabe} \times \text{Behandlungstage pro Jahr} = \text{Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:in}]$$

Die Auswahl der in der Berechnung betrachteten Packungsgrößen erfolgt durch Festlegung einer therapie- und patientengerechten Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombination unter Berücksichtigung der niedrigsten Arzneimittelkosten pro Behandlungstag.

Gewichtsabhängige Dosierungen werden mit dem durchschnittlichen Gewicht der erwachsenen deutschen Gesamtbevölkerung von 77,7 kg berechnet (14).

Zu bewertendes Arzneimittel

Etrasimod

Etrasimod wird täglich in einer Wirkstärke von 2 mg als orale Darreichungsform gegeben, wodurch sich bei einer kontinuierlichen Verabreichung über 365 Behandlungstage ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 730 mg (365 Tabletten) ergibt (15).

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Adalimumab

Die empfohlene Induktionsdosis für Adalimumab beträgt bei erwachsenen Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer CU 160 mg in Woche 0 (verabreicht als vier Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages oder als zwei Injektionen von 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) und 80 mg in Woche 2 (verabreicht als zwei Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages). Nach der Induktionsbehandlung beträgt die empfohlene Dosis 40 mg als subkutane Injektion jede zweite Woche. Einige Patient:innen, bei deren Behandlung mit Adalimumab 40 mg jede zweite Woche ein Wirkverlust auftritt, können von einer Erhöhung der Dosierung auf 40 mg Adalimumab jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche profitieren. Daraus resultiert ein Jahresverbrauch von 1.204 mg bis 2.244 mg im ersten Jahr (inkl. Induktionsphase) und in den Folgejahren 1.044 mg bei der empfohlenen Dosis von 40 mg alle zwei Wochen bzw. 2.084 mg bei der doppelten Dosis (1).

Filgotinib

Die empfohlene Dosis für eine Induktionsbehandlung beträgt 200 mg einmal täglich. Die empfohlene Dosis für eine Erhaltungstherapie beträgt 200 mg einmal täglich. Daraus resultiert ein Jahresverbrauch von 73.000 mg sowohl im ersten Jahr (inkl. Induktionsphase) als auch in den Folgejahren (2).

Golimumab

Golimumab wird bei Patient:innen mit einem Körpergewicht bis 80 kg als mit einer initialen Dosis von 200 mg verabreicht, gefolgt von 100 mg nach 2 Wochen. Patient:innen, die ausreichend angesprochen haben, sollten nach 6 Wochen 50 mg und anschließend eine Erhaltungsdosis von 50 mg alle 4 Wochen erhalten. Patient:innen, die unzureichend angesprochen haben, können von einer Fortsetzung der Behandlung mit 100 mg nach 6 Wochen und einer anschließenden Erhaltungsdosis von 100 mg alle 4 Wochen profitieren. Bei Patient:innen mit einem Körpergewicht von ≥ 80 kg erhöht sich die Dosis ebenfalls auf 100 mg. Da für die Berechnung der Jahrestherapiekosten für alle Wirkstoffe das durchschnittliche Körpergewicht der deutschen Bevölkerung von 77,7 kg verwendet wird (14), wird für die weitere Darstellung ein Jahresverbrauch von 925 mg bis 1.550 mg Golimumab im ersten Jahr und 650 mg bis 1.300 mg Golimumab in den Folgejahren verwendet (3).

Infliximab

Eine Dosis Infliximab von 5 mg/kg wird als intravenöse Infusion verabreicht, gefolgt von weiteren Infusionen mit 5 mg/kg 2 und 6 Wochen nach der ersten Infusion, danach alle 8 Wochen.

Mit dem durchschnittlichen Körpergewicht von 77,7 kg ergibt sich ein durchschnittlicher Verbrauch von 388,5 mg pro Verabreichung für erwachsene Patient:innen. Da für die Infusion Beutel à 100 mg verwendet werden, wird für den Jahresverbrauch mit 400 mg pro Gabe bei erwachsenen Patient:innen gerechnet. Aus den 8,8 Verabreichung im ersten Jahr ergibt sich somit ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von 3.520 mg. Für die Folgejahre ergibt sich aus 6,5 Verabreichungen pro Jahr ein Jahresverbrauch von 2.600 mg (4, 5).

Für Patient:innen zwischen ≥ 16 und < 18 Jahren liegt kein durchschnittlicher Körpergewicht vor, weshalb eine Spanne mit Daten des Robert Koch-Instituts zum medianen Körpergewicht von Mädchen und Jungen gebildet wird. Für 16-jährige Mädchen wird ein medianes Körpergewicht von 58,5 kg angegeben, für ein 17,5-jähriges Mädchen ein medianes Körpergewicht von 59,8 kg. Für 16-jährige bzw. 17,5-jährige Jungen wird ein medianes Körpergewicht von 66,3 kg bzw. 70,3 kg angegeben (16). Dementsprechend wird für diese Population eine Spanne von 58,5 kg bis 70,3 kg angenommen. Daraus resultiert ein durchschnittlicher Verbrauch zwischen 292,5 mg bis 351,5 mg pro Verabreichung. Auch hier wird für den Jahresverbrauch mit den Infusionsbeuteln à 100 mg gerechnet, womit sich aus den 8,8 Verabreichungen im ersten Jahr ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von 2.640 mg bis 3.520 mg ergibt. Für die Folgejahre beträgt der durchschnittliche Jahresverbrauch zwischen 1.950 mg und 2.600 mg.

Infliximab kann als Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patient:innen auch subkutan verabreicht werden. Die subkutane Anwendung sollte 4 Wochen nach der letzten Verabreichung von zwei intravenösen Infusionen eingeleitet werden. Die empfohlene Dosis der subkutanen Formulierung beträgt 120 mg einmal alle 2 Wochen. Hieraus berechnet sich ein Jahresverbrauch von 3.692 mg im ersten und 3.132 mg in den Folgejahren (5).

Mirikizumab

Die Induktionsdosis von Mirikizumab beträgt jeweils 300 mg als intravenöse Infusion über mindestens 30 Minuten in den Wochen 0, 4 und 8. Die Erhaltungsdosis beträgt 200 mg als subkutane Injektion alle 4 Wochen nach Abschluss der Induktionsphase. Hieraus resultiert ein Jahresverbrauch von 3.100 mg im ersten und 2.600 mg in den Folgejahren (6).

Ozanimod

Zur Therapieeinleitung wird Ozanimod in einer 7-tägigen Dosissteigerung nach folgendem Schema verabreicht: Tag 1–4 0,23 mg einmal täglich, Tag 5–7 0,46 mg einmal täglich. Danach beträgt die Dosis 0,92 mg einmal täglich, beginnend mit Tag 8. Folglich ergibt sich ein Jahresverbrauch von 331,66 mg im ersten und 335,8 mg in den Folgejahren (7).

Tofacitinib

Die empfohlene Dosis zur Einleitung der Therapie beträgt zweimal täglich 10 mg oral über einen Zeitraum von 8 Wochen, die empfohlene Dosis als Erhaltungstherapie beträgt zweimal täglich 5 mg Tofacitinib. Daraus errechnet sich ein jährlicher Verbrauch von 4.210 mg im ersten Jahr und 3.650 mg in den Folgejahren. Bei CU-Patient:innen ohne erhöhtes Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse kann in der Erhaltungsphase zweimal täglich 10 mg Tofacitinib oral in Betracht gezogen werden, wenn das Ansprechen auf zweimal täglich 5 mg Tofacitinib nachlässt und der/die Patient:in auf andere Behandlungsoptionen für CU, z. B. eine Therapie mit TNF-Inhibitoren, nicht angesprochen hat. Eine Erhaltungstherapie mit zweimal täglich 10 mg Tofacitinib sollte dabei jedoch so kurz wie möglich gehalten werden. Es sollte die niedrigste wirksame Dosis für den Erhalt des Ansprechens gewählt werden. Theoretisch ergibt sich mit der Dosierung zweimal 10 mg Tofacitinib ein Jahresverbrauch von 7.300 mg sowohl im ersten als auch in den Folgejahren (8).

Upadacitinib

Die empfohlene Anfangsdosis von Upadacitinib beträgt 45 mg einmal täglich über 8 Wochen. Die empfohlene Erhaltungsdosis von Upadacitinib beträgt 15 mg oder 30 mg einmal täglich, je nach individuellem Krankheitsbild der:s Patient:in. Eine Dosis von 30 mg einmal täglich kann bei einigen Patient:innen angemessen sein. Es sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden, um das Ansprechen aufrechtzuerhalten. Bei einer Erhaltungsdosis von 15 mg errechnet sich ein Jahresverbrauch von 7.155 mg bzw. von 11.790 mg bei einer Erhaltungsdosis von 30 mg im ersten Jahr. In den Folgejahren ergibt sich bei einer Erhaltungsdosis von 15 mg ein Jahresverbrauch von 5.475 mg und bei einer Erhaltungsdosis von 30 mg ein Jahresverbrauch von 10.950 mg (9).

Ustekinumab

Ustekinumab ist mit einer auf dem Körpergewicht abhängigen intravenösen Einzeldosis einzuleiten (< 55kg bis \geq 85 kg: 390 mg). Die erste subkutane Dosis soll 8 Wochen nach der intravenösen Dosis gegeben werden. Ustekinumab wird als Erhaltungstherapie mit einer Dosierung von 90 mg einmal alle 12 Wochen verabreicht. Patient:innen, die bei einer Dosierung alle 12 Wochen ihr Ansprechen verlieren, können von einer Erhöhung der Dosierungsfrequenz auf alle 8 Wochen profitieren. Der jährliche Jahresverbrauch liegt damit bei 813 mg oder 975 mg im ersten Jahr und bei 387 mg bzw. 585 mg in den Folgejahren (10, 11).

Vedolizumab

Die empfohlene Dosierung von intravenösem Vedolizumab beträgt 300 mg und wird als intravenöse Infusion zur Einleitung der Behandlung, sowie nach 2 und 6 Wochen und dann alle 8 Wochen verabreicht. Einige Patient:innen, bei denen das Ansprechen nachlässt, profitieren möglicherweise von einer Erhöhung der Dosierungsfrequenz auf 300 mg intravenöses Vedolizumab alle 4 Wochen. Der Jahresverbrauch für die intravenöse Verabreichung von

Vedolizumab beträgt somit im ersten Jahr zwischen 2.640 mg und 4.350 mg. In den Folgejahren beträgt der durchschnittliche Jahresverbrauch bei der intravenösen Verabreichung von Vedolizumab zwischen 1.950 mg und 3.900 mg (12).

Alternativ kann Vedolizumab als Erhaltungstherapie auch einmal alle zwei Wochen subkutan mit einer Dosierung von 108 mg verabreicht werden. Aus den 26,1 Behandlungstagen ergibt sich ein Jahresverbrauch von 3.394,8 mg im ersten Jahr sowie 2.818,8 mg in den Folgejahren (13).

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

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Etrasimod	Velsipity®, 2 mg Tabletten, 28 Stück (N1), PZN: 18683347, AVP: 1.227,28 €	1.157,96 € (67,32 € ^b , 2,00 € ^a)
	Velsipity®, 2 mg Tabletten, 98 Stück (N2), PZN: 18683376, AVP: 4.183,54 €	3.945,91 € (235,63 € ^b , 2,00 € ^a)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Adalimumab	HUMIRA 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertipgen., 6 Stück, PZN: 11515279, Festbetrag: 2.859,20 € HUMIRA 80 mg/0,8 ml Injektionslösung im Fertipgen, 3 Stück, PZN: 14288826, Festbetrag: 2.859,20 €	2.857,20 € (2,00 € ^a) 2.857,20 € (2,00 € ^a)
Filgotinib	JYSELECA 200 mg Filmtabletten, 90 Stück, PZN: 16731467, AVP: 3048,17 €	2.875,38 € (170,79 € ^b , 2,00 € ^a)
Golimumab	SIMPONI 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, 3 Stück, PZN: 1786586, Festbetrag: 4.810,44 € SIMPONI 50 mg Injektionslösung in vorgefülltem Injektor, 3 Stück, PZN: 3297905, Festbetrag: 2.605,96 €	4.808,44 € (2,00 € ^a) 2.603,96 € (2,00 € ^a)
Infliximab	REMICADE 100 mg Pulver für eine Konzentration zur Herstellung einer Infusionslösung-Durchstechflasche, 4 Stück, PZN: 67808, Festbetrag: 2.798,83 € REMICADE 100 mg Pulver für eine Konzentration zur Herstellung einer Infusionslösung-Durchstechflasche, 3 Stück, PZN: 1359654, Festbetrag: 2.108,56 € REMSIMA® 120 mg Injektionslösung im Fertipgen, 6 Stück, PZN: 16505653, AVP: 4.118,45 €	2.796,83 € (2,00 € ^a) 2.106,56 € (2,00 € ^a) 3.884,54 € (231,91 € ^b , 2,00 € ^a)
Mirikizumab	OMVOH 300 mg Konzentration zur Herstellung einer Infusionslösung-Durchstechflasche, 1 Stück (N1), PZN: 18673426, AVP: 1.664,55 € OMVOH 100 mg Injektionslösung in einem Fertipgen, 6 Stück, PZN: 18673478, AVP: 4.878,33 €	1.570,78 € (91,77 € ^b , 2,00 € ^a) 4.601,02 € (275,31 € ^b , 2,00 € ^a)
Ozanimod	ZEPOSIA 0,23 mg/0,46 mg Hartkapseln Starterpackung, 7 Stück (N1), PZN: 16151936, AVP: 411,93 € ZEPOSIA 0,92 mg Hartkapseln, 98 Stück (N3), PZN: 16151959, AVP: 5.494,97 €	387,75 € (22,18 € ^b , 2,00 € ^a) 5.182,44 € (310,53 € ^b , 2,00 € ^a)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Tofacitinib	XELJANZ 5 mg Filmtabletten, 182 Stück, PZN: 13577882, AVP: 2.924,03 € XELJANZ 10 mg Filmtabletten, 112 Stück, PZN: 14155700, AVP: 3.585,51 € XELJANZ 10 mg Filmtabletten, 182 Stück, PZN: 14155717, AVP: 5.790,43 €	2.922,03 € (2,00 € ^a) 3.583,51 € (2,00 € ^a) 5.788,43 € (2,00 € ^a)
Upadacitinib	RINVOQ 45 mg Retardtabletten, 28 Stück, PZN: 17903120, AVP: 2.155,86 € RINVOQ 30 mg Retardtabletten, 90 Stück, PZN: 17397705, AVP: 4.553,82 € RINVOQ 15 mg Retardtabletten, 90 Stück, PZN: 15620369, AVP: 3.568,25 €	2.153,86 € (2,00 € ^a) 4.551,82 € (2,00 € ^a) 3.566,25 € (2,00 € ^a)
Ustekinumab	STELARA 130 mg Konzentration zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Stück, PZN: 11721837, AVP: 5.818,60 € STELARA 90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, 1 Stück, PZN: 6435992, AVP: 5.818,60 €	5.487,59 € (329,01 € ^b , 2,00 € ^a) 5.487,59 € (329,01 € ^b , 2,00 € ^a)
Vedolizumab	ENTYVIO 300 mg Pulver für eine Konzentration zur Herstellung einer Infusionslösung-Durchstechflasche, 1 Stück, PZN: 10272001, AVP: 2.456,87 € ENTYVIO 108 mg Injektionslösung im Fertigen, 6 Stück, PZN: 15894598, AVP: 3.656,49 €	2.317,85 € (137,02 € ^b , 2,00 € ^a) 3.448,96 € (205,53 € ^b , 2,00 € ^a)
a: Rabatt nach § 130 SGB V (Apothekenabschlag). b: Rabatt nach § 130a SGB V (7 % Herstellerabschlag für patentgeschützte, nicht festbetragsregelte Arzneimittel). Abkürzungen: AVP: Apothekenverkaufspreis; mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kostenangaben der Arzneimittel wurden der LAUER-Liste mit Stand vom 15. Januar 2024 entnommen. Bei der Wahl des wirtschaftlichsten Präparats werden jeweils die größten

verfügbaren Packungsgrößen mit der höchsten verfügbaren Reichweite zur Berechnung herangezogen.

Die Kosten für Arzneimittel berechnen sich demnach wie folgt:

$$\text{GKV-Kosten des Arzneimittels} = \text{Apothekenverkaufspreis} - \text{Apothekenabschlag (2,00 €)} - \text{weitere gesetzlich vorgeschriebene Rabatte}$$

So beträgt beispielsweise der Apothekenverkaufspreis von Etrasimod für 28 Tabletten 1227,28 € (inklusive 19 % Mehrwertsteuer). Zur Berechnung der effektiven Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung wurden vom Apothekenverkaufspreis die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 SGB V (Abs.1) und § 130a SGB V (Abs.1 und 1a) abgezogen: Der Apothekenrabatt beträgt für das Jahr 2023 2,00 € (§ 130 SGB V Abs.1), der gesetzliche Abschlag des Herstellers beläuft sich auf 7 % des Herstellerabgabepreises (§ 130a SGB V Abs.1 und 1a).

Die in Tabelle 3-18 dargestellten Packungen stellen die wirtschaftlichsten Optionen für den jeweiligen Wirkstoff dar. Die Auswahl erfolgte auf Basis der Kosten pro Einheit und ist übersichtlich im Dokument zur Herleitung der Kosten einzusehen (17).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende

Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-19: 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				
Etrasimod	Teilpopulation a), b), c) und d)*	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen zwingend erforderlich		
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Adalimumab	Teilpopulation a), b), c) und d)	Test auf Vorliegen einer HBV-Infektion	Vor Beginn der Therapie	1
		GOP 34241 Röntgen-Thoraxaufnahme zum Test auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	Vor Beginn der Therapie und regelmäßig	1
		GOP 32670 Bluttest auf aktiv oder inaktive (latente) Tuberkulose	Vor Beginn der Therapie und regelmäßig	1
		GOP 01745 Hautuntersuchungen	Regelmäßig	1
Filgotinib	Teilpopulation b)	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen zwingend erforderlich		
Golimumab	Teilpopulation a) und b)	Test auf Vorliegen einer HBV-Infektion	Vor Beginn der Therapie	1
		GOP 34241 Röntgen-Thoraxaufnahme zum Test auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	Vor Beginn der Therapie und regelmäßig	1
		GOP 32670 Bluttest auf aktiv oder inaktive (latente) Tuberkulose	Vor Beginn der Therapie und regelmäßig	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		GOP 01745 Hautuntersuchungen	Regelmäßig	1
Infliximab i.v.	Teilpopulation a), b), c) und d)	Test auf Vorliegen einer HBV-Infektion	Vor Beginn der Therapie	1
		GOP 01510 Ambulante Praxisbetreuung/Infusion	1x pro Gabe alle 8 Wochen	<u>1. Jahr:</u> 6,5 bzw. 8,8 <u>Folgejahre:</u> 6,5
		GOP 34241 Röntgen-Thoraxaufnahme zum Test auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	Vor Beginn der Therapie und regelmäßig	1
		GOP 32670 Bluttest auf aktiv oder inaktive (latente) Tuberkulose	Vor Beginn der Therapie und regelmäßig	1
		GOP 01745 Hautuntersuchungen	Regelmäßig	1
		Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	1x pro Gabe alle 8 Wochen	<u>1. Jahr:</u> 6,5 bzw. 8,8 <u>Folgejahre:</u> 6,5
Infliximab s.c.	Teilpopulation a) und b)	Test auf Vorliegen einer HBV-Infektion	Vor Beginn der Therapie	1
		GOP 34241 Röntgen-Thoraxaufnahme zum Test auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	Vor Beginn der Therapie und regelmäßig	1
		GOP 32670 Bluttest auf aktiv oder inaktive (latente) Tuberkulose	Vor Beginn der Therapie und regelmäßig	1
		GOP 01745 Hautuntersuchungen	Regelmäßig	1
Mirikizumab	Teilpopulation a) und b)	Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	3x während Induktionsphase	<u>1. Jahr:</u> 3 <u>Folgejahre:</u> -

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		GOP 02100 Infusionstherapie (Dauer > 10 min)	3x während Induktionsphase	<u>1. Jahr:</u> 3 <u>Folgejahre:</u> -
Ozanimod	Teilpopulation a) und b)	GOP 03321 Belastungs-EKG	Vor Beginn der Therapie	<u>1. Jahr:</u> 1 <u>Folgejahre:</u> -
Tofacitinib	Teilpopulation b)	Test auf Vorliegen einer HBV-Infektion	Vor Beginn der Therapie	1
		GOP 34241 Röntgen-Thoraxaufnahme zum Test auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	Vor Beginn der Therapie und regelmäßig	1
		GOP 32670 Bluttest auf aktiv oder inaktive (latente) Tuberkulose	Vor Beginn der Therapie und regelmäßig	1
		GOP 01745 Hautuntersuchungen	Regelmäßig	1
Upadacitinib	Teilpopulation b)	GOP 34241 Röntgen-Thoraxaufnahme zum Test auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	Vor Beginn der Therapie und regelmäßig	1
		GOP 32670 Bluttest auf aktiv oder inaktive (latente) Tuberkulose	Vor Beginn der Therapie und regelmäßig	1
		Kontrolle der Lebertransaminasen GOP 32069 (GOT) GOP 32070 (GPT) GOP 32071 (Gamma-GT)	Vor Beginn der Therapie und regelmäßig	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Ustekinumab	Teilpopulation a) und b)	GOP 34241 Röntgen-Thoraxaufnahme zum Test auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	Vor Beginn der Therapie und regelmäßig	1
		GOP 32670 Bluttest auf aktiv oder inaktive (latente) Tuberkulose	Vor Beginn der Therapie und regelmäßig	1
		GOP 01745 Hautuntersuchungen	Regelmäßig	1
Vedolizumab i.v.	Teilpopulation a) und b)	GOP 34241 Röntgen-Thoraxaufnahme zum Test auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	Vor Beginn der Therapie	1
		GOP 32670 Bluttest auf aktiv oder inaktive (latente) Tuberkulose	Vor Beginn der Therapie	1
		GOP 01510 Ambulante Praxisbetreuung/Infusion	1x pro Gabe alle 4-8 Wochen	<u>1. Jahr:</u> 8,8 bzw. 14,5 <u>Folgejahre:</u> 6,5-13
		Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	1x pro Gabe alle 4-8 Wochen	<u>1. Jahr:</u> 8,8 bzw. 14,5 <u>Folgejahre:</u> 6,5-13
Vedolizumab s.c.	Teilpopulation a) und b)	GOP 34241 Röntgen-Thoraxaufnahme zum Test auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	Vor Beginn der Therapie	1
		GOP 32670 Bluttest auf aktiv oder inaktive (latente) Tuberkulose	Vor Beginn der Therapie	1
Quellen: (1, 3–5, 8, 10–13) Abkürzungen: EKG: Elektrokardiogramm; Gamma-GT: Gamma-Glutamyltransferase; GOP: Gebührenordnungsposition; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; HBV: Hepatitis B-Virus; i.v.: intravenös; min: Minuten; s.c.: subkutan				

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
<p>* Teilpopulationen:</p> <p><i>Teilpopulation a): „Erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen“</i></p> <p><i>Teilpopulation b): „Erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf ein Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen“</i></p> <p><i>Teilpopulation c): „Patient:innen von ≥ 16 bis < 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen“</i></p> <p><i>Teilpopulation d): „Patient:innen von ≥ 16 bis < 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf ein Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen“</i></p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Unter Berücksichtigung der zuvor aufgeführten Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Tabelle 3-15) ergeben sich die nachfolgend dargestellten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bzw. die Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient:in und pro Jahr (siehe Tabelle 3-19). Hierbei werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Verbindung stehende Kosten berücksichtigt, wenn sich diese bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen regelhaft unterscheiden. Ärztliche Behandlungskosten und Honorarleistungen sowie übliche Routineuntersuchungen werden nicht abgebildet.

Die in Tabelle 3-19 aufgeführten zusätzlich notwendige GKV-Leistungen beziehen sich auf die Inhalte der jeweiligen Fachinformation der aufgeführten Arzneimittel (1–5, 8–13, 15).

Zu bewertendes Arzneimittel

Etrasimod

Laut Fachinformation fallen bei der Therapie mit Etrasimod keine zwingend erforderlichen zusätzlichen GKV-Leistungen an, die regelhaft bei allen Patient:innen durchzuführen sind.

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Adalimumab

Adalimumab wird gemäß Fachinformation mittels subkutaner Injektion verabreicht. Vor Beginn der Therapie ist eine Untersuchung auf Vorliegen einer Hepatitis B-Virus-Infektion durchzuführen. Weiterhin müssen alle Patient:innen sowohl vor Beginn der Therapie als auch regelmäßig während der Behandlung auf eine aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose hin

untersucht werden. Zudem sind Hautuntersuchungen während der Behandlung mit Adalimumab empfohlen.

Filgotinib

Laut Fachinformation fallen bei der Therapie mit Filgotinib keine zwingend erforderlichen zusätzlichen GKV-Leistungen an, die regelhaft bei allen Patient:innen durchzuführen sind.

Golimumab

Für Golimumab sind die gleichen zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig wie bei Adalimumab: vor Therapiebeginn ist ein Test auf Vorliegen einer HBV-Infektion durchzuführen. Ebenfalls vor Beginn der Therapie und zudem regelmäßig während der Behandlung müssen die Patient:innen auf eine aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose untersucht werden. Zudem sind regelmäßig Hautuntersuchungen durchzuführen.

Infliximab

Patient:innen sind gemäß Fachinformation vor Beginn einer Therapie mit Infliximab auf das Vorliegen einer HBV-Infektion sowie auf eine aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose zu testen. Die Überwachung auf Tuberkulose soll regelmäßig auch während der Behandlung erfolgen, ebenso wie Hautuntersuchungen. Für die intravenöse Verabreichung von Infliximab fallen darüber hinaus zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für die Infusionstherapie an.

Mirikizumab

Für Mirikizumab fallen im 1. Behandlungsjahr für die intravenöse Verabreichung während der Induktionsphase Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern an sowie zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für die Infusionstherapie.

Ozanimod

Gemäß Fachinformation ist vor Einleitung der Ozanimod-Therapie bei allen Patient:innen ein EKG durchzuführen, um etwaige Vorerkrankungen des Herzens festzustellen. Entsprechend fallen einmalig zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für die Durchführung eines EKGs an.

Tofacitinib

Für Tofacitinib sind laut Fachinformation die gleichen zusätzlichen GKV-Leistungen anzusetzen wie bei Adalimumab: vor Therapiebeginn ist ein Test auf Vorliegen einer HBV-Infektion durchzuführen. Ebenfalls vor Beginn der Therapie und zudem regelmäßig während der Behandlung müssen die Patient:innen auf eine aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose untersucht werden. Zudem sind regelmäßig Hautuntersuchungen durchzuführen.

Upadacitinib

Bei Upadacitinib müssen laut Fachinformation alle Patient:innen sowohl vor Beginn der Therapie als auch regelmäßig während der Behandlung auf eine aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose hin untersucht werden. Zudem sind die Lebertransaminasewerte vor Beginn und während der Behandlung regelmäßig zu bestimmen.

Ustekinumab

Gemäß Fachinformation ist für Ustekinumab eine Testung auf Vorliegen einer aktiven oder inaktiven (latenten) Tuberkulose sowohl vor Therapiebeginn als auch regelmäßig während der Therapie durchzuführen. Zudem sind regelmäßige Hautuntersuchungen empfohlen.

Vedolizumab

Für die Behandlung mit Vedolizumab ist laut Fachinformation ein Test auf eine aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose durchzuführen. Bei der intravenösen Verabreichung von Vedolizumab fallen darüber hinaus zusätzliche GKV-Leistungen für Infusionen an.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-19 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 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
GOP 32670 Bluttest auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	58,00 €
GOP 01510 Ambulante Betreuung 2h	52,87 €
GOP 02100 Infusionstherapie (Dauer > 10 min)	8,00 €
GOP 34241 Übersichtsaufnahme der Brustorgane, zwei Ebenen	17,42 €
GOP 01745 Früherkennungsuntersuchung auf Hautkrebs	30,19 €
Test auf das Vorliegen einer HBV-Infektion	
GOP 32781 Nachweis von HbsAg	5,50 €
GOP 32614 HBc-Antikörper	5,90 €
GOP 32617 HBs-Antikörper	5,50 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
GOP 32823 Hepatitis B-Virus oder C-Virus-RNA, quantitativ Summe HBV-Test	89,50 € 106,40 €
GOP 03321 Belastungs-EKG	23,63 €
Kontrolle der Lebertransaminasenwerte GOP 32069 (GOT) GOP 32070 (GPT) GOP 32071 (Gamma-GT) Summe Lebertransaminasenwerte	0,25 € 0,25 € 0,25 € 0,75 €
Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ^a	100,00 €
Quellen: (18) EKG: Elektrokardiogramm; Gamma-GT: Gamma-Glutamyltransferase; GOP: Gebührenordnungsposition; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; h: Stunde; HBc: Hepatitis B-core; HBs: Hepatitis B-surface; HBsAg: Hepatitis B-surface Antigen; HBV: Hepatitis B-Virus; min: Minuten; RNA: Ribonukleinsäure ^a Arbeitspreise gemäß Schiedsspruch vom 14. Oktober 2022	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen in Tabelle 3-20 basieren auf dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab vom 1. Quartal 2024 sowie einem aktuellen Schiedsspruch zur Herstellung für parenterale Lösungen (18).

Geben Sie in Tabelle 3-21 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-19 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-20 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: 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			
Etrasimod	Teilpopulation a), b), c) und d)*	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Adalimumab	Teilpopulation a), b), c) und d)	Test auf Vorliegen einer HBV-Infektion	<u>1. Jahr:</u> 106,40 € <u>Folgejahre:</u> -
		GOP 34241 Röntgen-Thoraxaufnahme zum Test auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	17,42 €
		GOP 32670 Bluttest auf aktiv oder inaktive (latente) Tuberkulose	58,00 €
		GOP 01745 Hautuntersuchungen	30,19 €
Filgotinib	Teilpopulation b)	-	=
Golimumab	Teilpopulation a) und b)	Test auf Vorliegen einer HBV-Infektion	<u>1. Jahr:</u> 106,40 € <u>Folgejahre:</u> -
		GOP 34241 Röntgen-Thoraxaufnahme zum Test auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	17,42 €
		GOP 32670 Bluttest auf aktiv oder inaktive (latente) Tuberkulose	58,00 €
		GOP 01745 Hautuntersuchungen	30,19 €
Infliximab i.v.	Teilpopulation a), b), c) und d)	Test auf Vorliegen einer HBV-Infektion	<u>1. Jahr:</u> 106,40 € <u>Folgejahre:</u> -
		GOP 01510 Ambulante Praxisbetreuung/Infusionen	<u>1. Jahr:</u> 343,66 € bzw. 465,26 € <u>Folgejahr:</u> 343,66 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		GOP 34241 Röntgen-Thoraxaufnahme zum Test auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	17,42 €
		GOP 32670 Bluttest auf aktiv oder inaktive (latente) Tuberkulose	58,00 €
		GOP 01745 Hautuntersuchungen	30,19 €
		Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	<u>1. Jahr:</u> 650,00 € bzw. 880,00 € <u>Folgejahr:</u> 650,00 €
Infliximab s.c.	Teilpopulation a) und b)	Test auf Vorliegen einer HBV-Infektion	<u>1. Jahr:</u> 106,40 € <u>Folgejahre:</u> -
		GOP 34241 Röntgen-Thoraxaufnahme zum Test auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	17,42 €
		GOP 32670 Bluttest auf aktiv oder inaktive (latente) Tuberkulose	58,00 €
		GOP 01745 Hautuntersuchungen	30,19 €
Mirikizumab	Teilpopulation a) und b)	Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	<u>1. Jahr:</u> 300,00 € <u>Folgejahre:</u> -
		GOP 02100 Infusionstherapie (Dauer > 10 min)	<u>1. Jahr:</u> 24,00 € <u>Folgejahre:</u> -
Ozanimod	Teilpopulation a) und b)	GOP 03321 Belastungs-EKG	<u>1. Jahr:</u> 23,63 € <u>Folgejahre:</u> -

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
Tofacitinib	Teilpopulation b)	Test auf Vorliegen einer HBV-Infektion	<u>1. Jahr:</u> 106,40 € <u>Folgejahre:</u> -
		GOP 34241 Röntgen-Thoraxaufnahme zum Test auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	17,42 €
		GOP 32670 Bluttest auf aktiv oder inaktive (latente) Tuberkulose	58,00 €
		GOP 01745 Hautuntersuchungen	30,19 €
Upadacitinib	Teilpopulation b)	GOP 34241 Röntgen-Thoraxaufnahme zum Test auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	17,42 €
		GOP 32670 Bluttest auf aktiv oder inaktive (latente) Tuberkulose	58,00 €
		Kontrolle der Lebertransaminasen GOP 32069 (GOT) GOP 32070 (GPT) GOP 32071 (Gamma-GT)	0,75 €
Ustekinumab	Teilpopulation a) und b)	GOP 34241 Röntgen-Thoraxaufnahme zum Test auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	17,42 €
		GOP 32670 Bluttest auf aktiv oder inaktive (latente) Tuberkulose	58,00 €
		GOP 01745 Hautuntersuchungen	30,19 €

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
Vedolizumab i.v.	Teilpopulation a) und b)	GOP 34241 Röntgen-Thoraxaufnahme zum Test auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	<u>1. Jahr:</u> 17,42 € <u>Folgejahr:</u> -
		GOP 32670 Bluttest auf aktiv oder inaktive (latente) Tuberkulose	<u>1. Jahr:</u> 58,00 € <u>Folgejahr:</u> -
		GOP 01510 Ambulante Praxisbetreuung/Infusionen	<u>1. Jahr:</u> 465,26 € bzw. 766,62 € <u>Folgejahr:</u> 343,66 € bis 687,31 €
		Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	<u>1. Jahr:</u> 880,00 € bzw. 1.450,00 € <u>Folgejahr:</u> 650,00 € bis 1300,00 €
Vedolizumab s.c.	Teilpopulation a) und b)	GOP 34241 Röntgen-Thoraxaufnahme zum Test auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	<u>1. Jahr:</u> 17,42 € <u>Folgejahr:</u> -
		GOP 32670 Bluttest auf aktiv oder inaktive (latente) Tuberkulose	<u>1. Jahr:</u> 58,00 € <u>Folgejahr:</u> -
<p>Abkürzungen: EKG: Elektrokardiogramm; Gamma-GT: Gamma-Glutamyltransferase; GOP: Gebührenordnungsposition; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; HBV: Hepatitis B-Virus; min: Minuten</p> <p>* Teilpopulationen:</p> <p><i>Teilpopulation a):</i> „Erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen“</p> <p><i>Teilpopulation b):</i> „Erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf ein Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen“</p> <p><i>Teilpopulation c):</i> „Patient:innen von ≥ 16 bis < 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen“</p> <p><i>Teilpopulation d):</i> „Patient:innen von ≥ 16 bis < 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf ein Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen“</p>			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-22 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-22: 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. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Etrasimod	Teilpopulation a), b), c) und d)*	<u>1. Jahr:</u> 14.696,50 € <u>Folgejahr:</u> 14.696,50 €	<u>1. Jahr:</u> - <u>Folgejahr:</u> -	<u>1. Jahr:</u> - <u>Folgejahr:</u> -	<u>1. Jahr:</u> 14.696,50 € <u>Folgejahr:</u> 14.696,50 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Adalimumab	Teilpopulation a), b), c) und d)	<u>1. Jahr:</u> 14.320,01 € - 26.735,23 € <u>Folgejahr:</u> 12.415,21 € - 24.830,43 €	<u>1. Jahr:</u> 212,01 € <u>Folgejahr:</u> 105,61 €	<u>1. Jahr:</u> - <u>Folgejahr:</u> -	<u>1. Jahr:</u> 14.532,01 € - 26.947,24 € <u>Folgejahr:</u> 12.520,82 € - 24.936,04 €
Filgotinib	Teilpopulation b)	<u>1. Jahr:</u> 11.661,26 € <u>Folgejahr:</u> 11.661,26 €	<u>1. Jahr:</u> - <u>Folgejahr:</u> -	<u>1. Jahr:</u> - <u>Folgejahr:</u> -	<u>1. Jahr:</u> 11.661,26 € <u>Folgejahr:</u> 11.661,26 €
Golimimumab	Teilpopulation a) und b)	<u>1. Jahr:</u> 15.689,27 € - 24.900,85 € <u>Folgejahr:</u> 11.314,83 € - 20.893,82 €	<u>1. Jahr:</u> 212,01 € <u>Folgejahr:</u> 105,61 €	<u>1. Jahr:</u> - <u>Folgejahr:</u> -	<u>1. Jahr:</u> 15.901,28 € - 25.112,86 € <u>Folgejahr:</u> 11.420,44 € - 20.999,43 €
Infliximab i.v.	Teilpopulation a) und b)	<u>1. Jahr:</u> 24.522,21 €	<u>1. Jahr:</u> 555,67 € - 677,27 €	<u>1. Jahr:</u> 650,00 € - 880,00 €	<u>1. Jahr:</u> 25.727,87 € - 26.079,47 €

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 €	Jahrestherapienkosten pro Patient in Euro
		<u>Folgejahr:</u> 18.229,34 €	<u>Folgejahr:</u> 449,27 €	<u>Folgejahr:</u> 650,00 €	<u>Folgejahr:</u> 19.328,60 €
Infliximab i.v.	Teilpopulation c) und d)	<u>1. Jahr:</u> 18.470,02 € - 24.522,21 € <u>Folgejahr:</u> 13.730,26 € - 18.229,34 €	<u>1. Jahr:</u> 555,67 € - 677,27 € <u>Folgejahr:</u> 449,27 €	<u>1. Jahr:</u> 650,00 € - 880,00 € <u>Folgejahr:</u> 650,00 €	<u>1. Jahr:</u> 19.675,68 € - 26.079,47 € <u>Folgejahr:</u> 14.829,52 € - 19.328,60 €
Infliximab s.c.	Teilpopulation a) und b)	<u>1. Jahr:</u> 21.178,06 € <u>Folgejahr:</u> 16.879,25 €	<u>1. Jahr:</u> 212,01 € <u>Folgejahr:</u> 105,61 €	<u>1. Jahr:</u> - <u>Folgejahr:</u> -	<u>1. Jahr:</u> 21.390,07 € <u>Folgejahr:</u> 16.984,86 €
Mirikizumab	Teilpopulation a) und b)	<u>1. Jahr:</u> 13.174,93 € <u>Folgejahr:</u> 9.968,88 €	<u>1. Jahr:</u> 24,00 € <u>Folgejahr:</u> -	<u>1. Jahr:</u> 300 € <u>Folgejahr:</u> -	<u>1. Jahr:</u> 13.498,93 € <u>Folgejahr:</u> 9.968,88 €
Ozanimod	Teilpopulation a) und b)	<u>1. Jahr:</u> 19.319,52 € <u>Folgejahr:</u> 19.301,94 €	<u>1. Jahr:</u> 23,63 € <u>Folgejahr:</u> -	<u>1. Jahr:</u> - <u>Folgejahr:</u> -	<u>1. Jahr:</u> 19.343,15 € <u>Folgejahr:</u> 19.343,15 €
Tofacitinib	Teilpopulation b)	<u>1. Jahr:</u> 13.505,57 € - 23.217,33 € <u>Folgejahr:</u> 11.720,23 € - 23.217,33 €	<u>1. Jahr:</u> 212,01 € <u>Folgejahr:</u> 105,61 €	<u>1. Jahr:</u> - <u>Folgejahr:</u> -	<u>1. Jahr:</u> 13.717,58 € - 23.429,34 € <u>Folgejahr:</u> 11.825,84 € - 23.322,94 €
Upadacitinib	Teilpopulation b)	<u>1. Jahr:</u> 16.551,85 € - 19.935,64 € <u>Folgejahr:</u> 14.463,13 € - 18...460,16 €	<u>1. Jahr:</u> 76,42 € <u>Folgejahr:</u> 76,42 €	<u>1. Jahr:</u> - <u>Folgejahr:</u> -	<u>1. Jahr:</u> 16.628,27 € - 20.012,06 € <u>Folgejahr:</u> 14.539,55 € - 18.536,58 €
Ustekinumab	Teilpopulation a) und b)	<u>1. Jahr:</u> 31.161,67 € - 41.254,92 € <u>Folgejahr:</u> 23.844,89 € - 35.767,33 €	<u>1. Jahr:</u> 105,61 € <u>Folgejahr:</u> 105,61 €	<u>1. Jahr:</u> - <u>Folgejahr:</u> -	<u>1. Jahr:</u> 31.267,28 € - 41.360,53 € <u>Folgejahr:</u> 23.950,50 € - 35.872,94 €
Vedolizumab i.v.	Teilpopulation a) und b)	<u>1. Jahr:</u> 20.322,58 € - 33.691,61 €	<u>1. Jahr:</u> 540,68 € - 842,04 €	<u>1. Jahr:</u> 880,00 € - 1.450,00 €	<u>1. Jahr:</u> 21.743,25 € - 35.983,64 €

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
		<u>Folgejahr:</u> 15.107,42 € - 30.214,83 €	<u>Folgejahr:</u> 343,66 € - 687,31 €	<u>Folgejahr:</u> 650,00 € - 1.300,00 €	<u>Folgejahr:</u> 16.101,07 € - 32.202,14 €
Vedolizumab s.c.	Teilpopulation a) und b)	<u>1. Jahr:</u> 20.215,62 € <u>Folgejahr:</u> 14.986,55 €	<u>1. Jahr:</u> 75,42 € <u>Folgejahr:</u> -	<u>1. Jahr:</u> - <u>Folgejahr:</u> -	<u>1. Jahr:</u> 20.291,04 € <u>Folgejahr:</u> 14.986,55 €

Abkürzungen: i.v.: intravenös; s.c.: subkutan
* Teilpopulationen:
Teilpopulation a): „Erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen“
Teilpopulation b): „Erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf ein Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen“
Teilpopulation c): „Patient:innen von ≥ 16 bis < 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen“
Teilpopulation d): „Patient:innen von ≥ 16 bis < 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf ein Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen“

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Eine umfassende quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile von Etrasimod sowie eine Beurteilung zu deren Entwicklung ist nur schwer vorherzusagen, da hierbei wie im Abschnitt 3.2.1 erwähnt vielfältige Einflussfaktoren berücksichtigt werden müssen, wie bspw. Kontraindikationen gegenüber bestimmten Wirkstoffen. Mangels belastbarer Daten kann eine Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile und deren Einfluss auf die gesamten Jahrestherapiekosten für die GKV derzeit nicht erfolgen.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Bei der CU handelt es sich um eine chronische Erkrankung, die bei der im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Patientenpopulation in der Regel eine kontinuierliche Therapie notwendig macht. Die Behandlung der CU findet überwiegend im ambulanten Versorgungsbereich statt. Etrasimod ist ein oral einzunehmender Wirkstoff mit einfachem Einnahmeschema; weder für die Initiierung noch im weiteren Verlauf ist für die Behandlung eine stationäre Aufnahme der Patient:innen erforderlich. Es ist daher davon auszugehen, dass Etrasimod ebenfalls überwiegend im ambulanten Bereich eingesetzt werden wird.

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

Anhand der erwarteten Versorgungsanteile ergeben sich keine Änderungen der in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten pro Patient:in und Jahr.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Die Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht eines Deutschen wurden dem Mikrozensus 2021 des Statistischen Bundesamtes entnommen (14).

Die Preisangaben zur Berechnung der GKV-Kosten der zVTen (Abschnitt 3.3.3) entstammen der LAUER-Steuer mit dem Informationsstand vom 15. Januar 2024.

Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen und deren Häufigkeiten (Abschnitt 3.3.3) wurden den Fachinformationen der oben genannten Arzneimittel entnommen, die EBM-

Ziffern, Punktwerte und Kosten der einzelnen GKV-Leistungen dem einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) mit dem Stand 1. Quartal 2024 (18).

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3.5 wurde sowohl der errechnete Jahresdurchschnittsverbrauch aus Abschnitt 3.3.2 als auch die Arzneimittelkosten und Packungsgrößen aus Abschnitt 3.3.3 sowie die Kosten für GKV-Zusatzleistungen aus Abschnitt 3.3.4 herangezogen (17).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen: Fachinformation: Stand Juni 2021; 2021 [Abgerufen am: 20.02.2024]. Abrufbar unter: URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/dfae6c73-f83e-45b6-a9de-5858c123e449.pdf>.
2. Galapagos Biopharma Germany GmbH. Jyseleca® Filmtabletten: Fachinformation: Stand Januar 2024; 2024 [Abgerufen am: 20.02.2024]. Abrufbar unter: URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/651c0169-1483-456c-892f-af2c931231a9.pdf>.
3. Janssen Biologics B.V. Simponi® 50 mg Injektionslösung Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze: Stand November 2023; 2023 [Abgerufen am: 20.02.2024]. Abrufbar unter: URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/82077920-3dc9-4b57-a752-7d399144d25e.pdf>.
4. Janssen Biologics B.V. REMICADE® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation: Stand Oktober 2023; 2023 [Abgerufen am: 20.02.2024]. Abrufbar unter: URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/a439a68f-1b22-45aa-8a75-3850cf5116df.pdf>.
5. Celltrion Healthcare Hungary Kft. Remsima® 120 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Remsima® 120 mg Injektionslösung im Fertigpen: Fachinformation: Stand Juli 2023; 2023 [Abgerufen am: 16.01.2024]. Abrufbar unter: URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/1d51cac6-e528-4c06-9c2b-33203b739315.pdf>.
6. Lilly Deutschland GmbH. Omvoh® 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/in einem Fertigpen Omvoh® 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation: Stand Dezember 2023; 2023 [Abgerufen am: 20.02.2024]. Abrufbar unter:

URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/b7a8040e-26df-4030-a809-37f1e18a436e.pdf>.

7. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Zeposia® Hartkapseln: Fachinformation: Stand März 2023; 2023 [Abgerufen am: 15.02.2024]. Abrufbar unter: URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/023003>.

8. Pfizer Europe MA EEIG. XELJANZ® 5 mg/ 10 mg Filmtabletten: Fachinformation: Stand Oktober 2023; 2023 [Abgerufen am: 20.02.2024]. Abrufbar unter: URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/652fce0a-24af-484f-a6fb-51f1438078ec.pdf>.

9. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. RINVOQ® 15 mg/30 mg/45 mg Retardtabletten: Fachinformation: Stand Dezember 2023; 2023 [Abgerufen am: 20.02.2024]. Abrufbar unter: URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/3c97e727-392f-4ff1-aa63-8432336cba4b.pdf>.

10. Janssen-Cilag International NV. STELARA® 130 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation: Stand Mai 2023; 2023 [Abgerufen am: 20.02.2024]. Abrufbar unter: URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/971407fd-75b7-4f11-abb1-89b4eefdb69d.pdf>.

11. Janssen-Cilag International NV. STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung: Fachinformation: Stand Mai 2023; 2023 [Abgerufen am: 20.02.2024]. Abrufbar unter: URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/273b1cd1-5c95-45ec-85fd-52afffc740a.pdf>.

12. Takeda Pharma A/S. ENTYVIO® 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation: Stand Januar 2022; 2022 [Abgerufen am: 20.02.2024]. Abrufbar unter: URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/77003511-2e20-40b9-aa3c-5a9857c6a195.pdf>.

13. Takeda Pharma A/S. ENTYVIO® 108 mg Injektionslösung: Fachinformation: Stand April 2023; 2023 [Abgerufen am: 20.02.2024]. Abrufbar unter: URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/c8540096-75e2-4930-bd73-5fd7246a193c.pdf>.

14. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit: Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen: Erstergebnisse; 2021 [Abgerufen am: 20.02.2024]. Abrufbar unter: URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermaesse- insgesamt.html>.

15. Pfizer Europe MA EEIG. Velsipity® 2mg Filmtabletten: Fachinformation: Stand Februar 2024; 2024 [Data on File].

16. Neuhauser H, Schienkiewitz A, Schaffrath Rosario A, Dortschy R, Kurth B-M. Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur

Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS): Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes [2. erweiterte Auflage]; 2013.

17. Pfizer Pharma GmbH. Herleitung der Therapiekosten für Etrasimod und der zweckmäßigen Vergleichstherapie; 2024.

18. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 1. Quartal 2024; 2024 [Abgerufen am: 20.02.2024]. Abrufbar unter: URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1._Quartal_2024.pdf.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die Informationen im folgenden Abschnitt basieren auf der aktuellen deutschen Fachinformation von Etrasimod (Velsipity®) mit Stand vom Februar 2024 (1).

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.

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte unter der Aufsicht eines in der Behandlung von Colitis ulcerosa erfahrenen Arztes eingeleitet werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 2 mg Etrasimod.

Versäumte Dosis

Wird eine Dosis versäumt, sollte die verordnete Dosis zum nächsten vorgesehenen Zeitpunkt eingenommen werden. Die nächste Dosis sollte nicht verdoppelt werden.

Behandlungsunterbrechung

Bei einer Unterbrechung der Behandlung für 7 oder mehr aufeinanderfolgende Tage wird empfohlen, bei Wiederaufnahme der Behandlung die ersten 3 Dosen mit Nahrung einzunehmen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten über 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Etrasimod sollte bei älteren Patienten über 65 Jahren mit Vorsicht angewendet werden, da nur begrenzte Daten vorliegen und das Risiko für Nebenwirkungen in dieser Bevölkerungsgruppe möglicherweise erhöht ist.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Leberfunktionseinschränkung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionseinschränkung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Etrasimod sollte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Etrasimod bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 16 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

In Anbetracht der begrenzten Daten bei Jugendlichen ab 16 Jahren sollte Etrasimod mit Vorsicht angewendet werden, insbesondere bei einem Körpergewicht unter 40 kg, da die Exposition bei solchen Patienten erhöht sein könnte (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Es wird empfohlen, Etrasimod in den ersten 3 Tagen mit Nahrung einzunehmen, um mögliche vorübergehende herzfrequenzsenkende Wirkungen im Zusammenhang mit dem Beginn der Behandlung abzuschwächen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Etrasimod kann danach mit oder ohne Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Die Tabletten sollten im Ganzen mit Wasser eingenommen werden. Sie sollten nicht geteilt, zerkleinert oder gekaut werden, da solche Arten der Anwendung nicht in klinischen Studien untersucht wurden.

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.
- Immunschwäche (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).
- Patienten, die in den letzten 6 Monaten einen Myokardinfarkt, eine instabile Angina pectoris, einen Schlaganfall, eine transitorische ischämische Attacke (TIA), eine dekompensierte Herzinsuffizienz mit stationärer Behandlung oder eine Herzinsuffizienz der Klasse III/IV gemäß der New York Heart Association (NYHA) erlitten haben.
- Patienten mit Anamnese oder Vorliegen eines atrioventrikulären (AV) Blocks zweiten Grades Mobitz-Typ II oder dritten Grades, eines Sick-Sinus-Syndroms oder eines sinoatrialen Blocks. Ausgenommen davon sind Patienten mit einem funktionierenden Herzschrittmacher.

- Schwere aktive Infektionen, aktive chronische Infektionen wie Hepatitis oder Tuberkulose (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).
- Aktive Malignome.
- Schwere Leberfunktionseinschränkung.
- Während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6 der Fachinformation).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bradyarrhythmie und Verzögerungen der atrioventrikulären Überleitung

Beginn der Behandlung mit Etrasimod

Vor Beginn der Behandlung mit Etrasimod sollte bei allen Patienten ein Elektrokardiogramm (EKG) erstellt werden, um vorbestehende Herzanomalien festzustellen. Bei Patienten mit bestimmten Vorerkrankungen wird eine Überwachung der ersten Dosis empfohlen (siehe unten).

Bei Wiederaufnahme der Behandlung nach einer Unterbrechung von 7 aufeinanderfolgenden Tagen oder mehr kann eine Wiederholung des EKGs vor Beginn der Behandlung und/oder der Überwachung erwogen werden. Dies erfolgt in Abhängigkeit von den Ergebnissen der ersten Untersuchung, veränderten Patientenmerkmalen und der Dauer der Unterbrechung. Die Einleitung der Behandlung mit Etrasimod kann zu einer vorübergehenden Senkung der Herzfrequenz und zu AV-Überleitungsverzögerungen führen (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1 der Fachinformation). Vorsicht ist geboten, wenn Etrasimod bei Patienten eingesetzt wird, die eine Behandlung mit einem Betablocker erhalten, da es möglicherweise zu additiven Wirkungen auf die Senkung der Herzfrequenz kommt. Ähnliche Vorsicht ist geboten, wenn Patienten Kalziumkanalblocker, QT-verlängernde Arzneimittel oder Antiarrhythmika der Klassen Ia und III erhalten (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation), da die gleichzeitige Verabreichung dieser Substanzen mit Etrasimod zu additiven Wirkungen führen kann.

Eine vorübergehende Unterbrechung einer Betablocker-Behandlung kann vor Beginn der Behandlung mit Etrasimod erforderlich sein, abhängig von der Ruheherzfrequenz vor Beginn der Behandlung mit Etrasimod (siehe auch Abschnitt unten und Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Wenn eine Unterbrechung für notwendig erachtet wird, kann die Behandlung mit einem Betablocker in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Erreichens der Ausgangsherzfrequenz wieder aufgenommen werden. Eine Betablocker-Therapie kann bei Patienten eingeleitet werden, die Etrasimod in stabiler Dosierung erhalten.

Vor Beginn der Behandlung mit Etrasimod sollte der Rat eines Kardiologen eingeholt werden, um das Gesamt-Nutzen-Risiko-Verhältnis und die am besten geeignete Überwachungsstrategie bei Patienten mit den folgenden Erkrankungen zu bestimmen:

- Signifikante QT-Verlängerung ($QTcF \geq 450$ ms bei Männern, ≥ 470 ms bei Frauen).
- Herzrhythmusstörungen, die eine Behandlung mit Antiarrhythmika der Klasse Ia oder der Klasse III erfordern.
- Instabile ischämische Herzerkrankung, Herzstillstand in der Vorgeschichte, zerebrovaskuläre Erkrankungen (die mehr als 6 Monate vor Behandlungsbeginn aufgetreten sind) oder unbehandelte Hypertonie.
- Symptomatische Bradykardie, rezidivierende kardiogene Synkope oder schwere unbehandelte Schlafapnoe in der Vorgeschichte.

Überwachung der ersten Dosis bei Patienten mit bestimmten kardialen Vorerkrankungen

Aufgrund des Risikos eines vorübergehenden Abfalls der Herzfrequenz nach Beginn der Behandlung mit Etrasimod wird bei Patienten mit einer Ruheherzfrequenz von < 50 bpm, einem AV-Block zweiten Grades [Mobitz-Typ I] oder einem Myokardinfarkt oder einer Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte eine 4-stündige Überwachung auf Anzeichen und Symptome einer symptomatischen Bradykardie nach der ersten Dosis empfohlen (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Die Patienten sollten während dieser 4 Stunden durch stündliche Puls- und Blutdruckmessungen überwacht werden. Vor und am Ende dieser 4 Stunden wird ein EKG empfohlen.

Eine zusätzliche Überwachung wird empfohlen, wenn nach dem Zeitraum von 4 Stunden folgende Symptome auftreten:

- Herzfrequenz < 45 bpm.
- Als Herzfrequenz wird der niedrigste Wert nach Dosisgabe definiert, da der maximale Rückgang der Herzfrequenz möglicherweise noch nicht eingetreten ist.
- EKG zeigt Hinweise auf einen neu aufgetretenen AV-Block zweiten oder höheren Grades.
- QTc -Intervall ≥ 500 ms.

In diesen Fällen sollte eine angemessene Behandlung eingeleitet und die Überwachung bis zum Abklingen der Symptome/Befunde fortgesetzt werden. Bei erforderlicher medizinischer Behandlung sollte die Überwachung über Nacht fortgesetzt werden. Die 4-stündige Überwachungsperiode sollte nach der zweiten Dosis Etrasimod wiederholt werden.

Infektionen

Risiko von Infektionen

Etrasimod verursacht aufgrund einer reversiblen Sequestrierung von Lymphozyten in lymphatischem Gewebe über 52 Wochen eine mittlere Verringerung der Lymphozytenzahl im peripheren Blut von 43 bis 55 % der Ausgangswerte (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Etrasimod kann daher die Anfälligkeit für Infektionen erhöhen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Vor Beginn der Behandlung sollte ein aktuelles großes Blutbild, einschließlich der Lymphozytenzahl (d. h. innerhalb der letzten 6 Monate oder nach Absetzen einer vorherigen CU-Therapie), erstellt werden.

Auch während der Behandlung werden regelmäßige Untersuchungen des großen Blutbildes empfohlen. Absolute Lymphozytenzahlen $< 0,2 \times 10^9/l$ sollten nach Bestätigung zu einer Unterbrechung der Etrasimod-Therapie führen, bis ein Wert von $> 0,5 \times 10^9/l$ erreicht ist. Anschließend kann eine erneute Behandlung mit Etrasimod in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Die Einleitung der Behandlung mit Etrasimod bei Patienten mit einer aktiven Infektion sollte bis zum Abklingen der Infektion verschoben werden (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Patienten sollten angewiesen werden, ihrem Arzt Symptome einer Infektion unverzüglich zu melden. Bei Patienten mit Symptomen einer Infektion während der Therapie sollten geeignete diagnostische und therapeutische Verfahren angewandt werden.

Entwickelt ein Patient eine schwerwiegende Infektion, sollte eine Unterbrechung der Behandlung mit Etrasimod in Betracht gezogen werden.

Da pharmakodynamische Resteffekte, z. B. die Senkung der peripheren Lymphozytenzahl, bis zu 2 Wochen nach Absetzen von Etrasimod bestehen bleiben können, sollte während dieses Zeitraums weiterhin auf Infektionen geachtet werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)

PML ist eine opportunistische Virusinfektion des Gehirns, die durch das John-Cunningham-Virus (JC-Virus) verursacht wird und typischerweise bei Patienten mit geschwächtem Immunsystem auftritt und zum Tod oder zu schwerer Behinderung führen kann. Typische Symptome im Zusammenhang mit PML sind vielfältig, schreiten über Tage bis Wochen voran und umfassen fortschreitende Schwäche auf einer Körperseite oder Schwerfälligkeit der Gliedmaßen, Sehstörungen und Veränderungen des Denkens, des Gedächtnisses und der Orientierung, die zu Verwirrtheit und Persönlichkeitsveränderungen führen.

Es wurde über PML bei Patienten mit Multipler Sklerose berichtet, die mit Sphingosin-1-Phosphat(S1P)-Rezeptor-Modulatoren behandelt wurden, und mit einigen Risikofaktoren assoziiert (z. B. immungeschwächte Patienten, Kombinationstherapie mit Immunsuppressiva). Ärzte sollten auf klinische Symptome oder unerklärliche neurologische Befunde achten, die auf eine PML hindeuten könnten. Bei Verdacht auf PML sollte die Behandlung mit Etrasimod bis zum Ausschluss einer PML durch geeignete diagnostische Untersuchungen ausgesetzt werden.

Bei Bestätigung einer PML sollte die Behandlung mit Etrasimod abgebrochen werden.

Vorausgehende und begleitende Behandlung mit antineoplastischen, immunmodulierenden oder nicht-kortikosteroidalen immunsuppressiven Therapien

In klinischen Studien durften Patienten, die Etrasimod erhielten, nicht gleichzeitig mit antineoplastischen, immunmodulierenden oder nicht-kortikosteroidalen immunsuppressiven CU-Therapien behandelt werden. In klinischen Studien war die gleichzeitige Anwendung von Kortikosteroiden erlaubt. Allerdings sind die Langzeitdaten zur gleichzeitigen Anwendung von Etrasimod und Kortikosteroiden begrenzt (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Antineoplastische, immunmodulierende oder immunsuppressive Therapien (einschließlich Kortikosteroide) sollten wegen des Risikos additiver Wirkungen auf das Immunsystem während einer solchen Therapie mit Vorsicht verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Bei der Umstellung von immunsuppressiven Therapien auf Etrasimod sollten Wirkdauer und Wirkmechanismus berücksichtigt werden, um unbeabsichtigte additive Wirkungen auf das Immunsystem zu vermeiden. Möglicherweise muss eine angemessene Washout-Frist eingehalten werden.

Impfungen

Es liegen keine klinischen Daten über die Sicherheit und Wirksamkeit von Impfungen bei Patienten vor, die Etrasimod einnehmen. Impfungen können weniger wirksam sein, wenn sie während der Behandlung mit Etrasimod verabreicht werden. Wenn Impfungen mit abgeschwächten Lebendimpfstoffen erforderlich sind, sollten diese mindestens 4 Wochen vor Beginn der Behandlung mit Etrasimod verabreicht werden. Impfungen mit abgeschwächten Lebendimpfstoffen sollten während und im Zeitraum von mindestens 2 Wochen nach der Behandlung mit Etrasimod vermieden werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Es wird empfohlen, Impfungen in Übereinstimmung mit den aktuellen Impfeempfehlungen vor Einleitung der Etrasimod-Therapie aufzufrischen.

Leberschädigung

Bei Patienten, die Etrasimod erhalten, können Erhöhungen der Aminotransferasen auftreten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Aktuelle Transaminasen- und Bilirubinwerte (Untersuchung innerhalb der letzten 6 Monate) sollten vor Beginn der Behandlung mit Etrasimod vorliegen.

Wenn keine klinischen Symptome vorliegen, sollten die Leber-Transaminasen und Bilirubinwerte in den Monaten 1, 3, 6, 9 und 12 der Therapie und danach in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden.

Wenn Patienten Symptome entwickeln, die auf eine Leberfunktionseinschränkung hindeuten, wie unerklärliche Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Fatigue, Anorexie oder Gelbsucht und/oder dunkler Urin, sollten die Leberenzyme untersucht werden. Etrasimod sollte bei Bestätigung einer signifikanten Leberschädigung (z. B. ALT über dem 3-Fachen der oberen

Grenze des Normalbereiches (Upper Limit of Normal, ULN) und Gesamtbilirubin über dem 2-Fachen der ULN) abgesetzt werden.

Die Wiederaufnahme der Therapie wird davon abhängen, ob eine andere Ursache für die Leberschädigung festgestellt wird und ob der Nutzen der Wiederaufnahme der Etrasimod-Therapie für den Patienten gegenüber den Risiken eines erneuten Auftretens der Leberfunktionseinschränkung überwiegt. Obwohl es keine Daten gibt, die belegen, dass bei Patienten mit vorbestehenden Lebererkrankungen unter Einnahme von Etrasimod ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung erhöhter Leberwerte besteht, ist bei Patienten mit einer signifikanten Lebererkrankung in der Vorgeschichte Vorsicht geboten.

Erhöhter Blutdruck

In klinischen Studien wurde bei Patienten unter Etrasimod-Behandlung häufiger über Hypertonie berichtet als bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Der Blutdruck sollte während der Behandlung mit Etrasimod überwacht und entsprechend eingestellt werden.

Frauen im gebärfähigen Alter

Basierend auf tierexperimentellen Studien könnte Etrasimod dem Fötus schaden (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3 der Fachinformation). Aufgrund des Risikos für den Fötus ist Etrasimod während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame Empfängnisverhütung anwenden, kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6 der Fachinformation). Vor Beginn der Behandlung müssen Frauen im gebärfähigen Alter über dieses Risiko für den Fötus informiert werden, einen negativen Schwangerschaftstest haben und während der Behandlung und für mindestens 14 Tage nach Absetzen der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Makulaödem

S1P-Rezeptor-Modulatoren, einschließlich Etrasimod, wurden mit einem erhöhten Risiko für Makulaödeme in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Eine augenärztliche Untersuchung des Augenhintergrunds, einschließlich der Makula, wird bei allen Patienten ungefähr zu Behandlungsbeginn sowie immer dann empfohlen, wenn während der Einnahme von Etrasimod eine Veränderung des Sehvermögens auftritt.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus, Uveitis in der Vorgeschichte oder Grunderkrankung der Netzhaut/bestehender Netzhauterkrankung besteht während der Behandlung mit Etrasimod ein erhöhtes Risiko für ein Makulaödem (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Es wird empfohlen, dass Patienten mit einer Vorgeschichte von Diabetes mellitus, Uveitis oder einer Netzhauterkrankung ungefähr zu Behandlungsbeginn mit Etrasimod eine augenärztliche Untersuchung durchführen lassen und im Laufe der Behandlung Kontrolluntersuchungen stattfinden.

Patienten, die visuelle Symptome eines Makulaödems aufweisen, sollten untersucht werden und wenn sich dies bestätigt, sollte die Behandlung mit Etrasimod abgesetzt werden. Bei der Entscheidung darüber, ob Etrasimod nach Abklingen der Krankheit erneut eingesetzt werden

sollte, müssen die potenziellen Vorteile und Risiken für den einzelnen Patienten berücksichtigt werden.

Malignome

Bei Patienten, die mit S1P-Rezeptor-Modulatoren behandelt wurden, sind Fälle von Malignomen (einschließlich Malignome der Haut) aufgetreten. Wenn eine verdächtige Hautläsion beobachtet wird, sollte sie umgehend untersucht werden.

Da ein potenzielles Risiko für Malignome der Haut besteht, sollten Patienten, die mit Etrasimod behandelt werden, vor ungeschützter Sonneneinstrahlung gewarnt werden. Diese Patienten sollten keine gleichzeitige Phototherapie mit UV-B-Strahlung oder PUVA-Photochemotherapie erhalten.

Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)

Bei Patienten, die S1P-Rezeptor-Modulatoren erhalten, wurde über seltene Fälle von PRES berichtet. Wenn mit Etrasimod behandelte Patienten neurologische oder psychiatrische Symptome/Anzeichen (z. B. kognitive Defizite, Verhaltensänderungen, kortikale Sehstörungen oder andere neurologische kortikale Symptome/Anzeichen), Symptome/Anzeichen, die auf einen Anstieg des intrakraniellen Drucks hindeuten, oder eine beschleunigte neurologische Verschlechterung entwickeln, sollte der Arzt unverzüglich eine vollständige körperliche und neurologische Untersuchung ansetzen und eine MRT-Untersuchung in Betracht ziehen. PRES-Symptome sind in der Regel reversibel, können sich aber zu einem ischämischen Schlaganfall oder einer Hirnblutung entwickeln. Eine Verzögerung bei Diagnose und Therapie kann zu fortdauernden neurologischen Folgeerscheinungen führen. Bei Verdacht auf PRES sollte die Behandlung mit Etrasimod abgesetzt werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, CYP2C9-Polymorphismus

Etrasimod sollte nicht zusammen mit einem therapeutischen Wirkstoff oder einer Kombination von Wirkstoffen verabreicht werden, die mäßige bis starke Inhibitoren von zwei oder mehr der folgenden CYP-Enzyme (CYP2C8, CYP2C9 und CYP3A4) sind, da das Risiko einer erhöhten Exposition gegenüber Etrasimod besteht (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Die Anwendung von Etrasimod wird nicht empfohlen, wenn es zusammen mit einem therapeutischen Wirkstoff oder einer Kombination von Wirkstoffen verabreicht wird, die mäßige bis starke Induktoren von zwei oder mehr der folgenden CYP-Enzyme (CYP2C8, CYP2C9 und CYP3A4) sind, da das Risiko einer verminderten Exposition gegenüber Etrasimod besteht (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Die Anwendung von Etrasimod wird nicht empfohlen bei Patienten, von denen bekannt ist oder vermutet wird, dass sie langsame CYP2C9-Metabolisierer sind (< 5 % der Bevölkerung), und die Arzneimittel einnehmen, die mäßige oder starke Inhibitoren von CYP2C8 und/oder CYP3A4 sind, da ein Risiko für eine erhöhte Etrasimod-Exposition besteht (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Atemwege

Bei mit S1P-Rezeptor-Modulatoren (einschließlich Etrasimod) behandelten Patienten wurden reduzierte Werte der Einsekundenkapazität (FEV1) und der forcierten Vitalkapazität (FVC) beobachtet. Etrasimod sollte bei Patienten mit schweren Atemwegserkrankungen (z. B. Lungenfibrose, Asthma und chronisch obstruktive Lungenerkrankung) mit Vorsicht angewendet werden.

Sonstige Bestandteile***Tartrazin***

Dieses Arzneimittel enthält Tartrazin (E102), das allergische Reaktionen hervorrufen kann.

Natriumgehalt

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen***Wirkung von CYP2C8-, CYP2C9- und CYP3A4-Inhibitoren auf Etrasimod***

Die gleichzeitige Verabreichung von Etrasimod mit Fluconazol (mäßiger CYP2C9- und CYP3A4-Inhibitor) im Steady-State erhöhte die Exposition (AUC) gegenüber Etrasimod um 84 %. Die gleichzeitige Verabreichung von Etrasimod mit einem therapeutischen Wirkstoff oder einer Kombination von Wirkstoffen, die mäßige bis starke Inhibitoren von zwei oder mehr der folgenden CYP-Enzyme (CYP2C8, CYP2C9 und CYP3A4) sind (z. B. Fluconazol), erhöht die Exposition gegenüber Etrasimod und wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Wirkung von Induktoren von CYP2C8, CYP2C9 und CYP3A4 auf Etrasimod

Die gleichzeitige Verabreichung von Etrasimod mit Rifampicin (starker CYP3A4-, mäßiger CYP2C8- und CYP2C9-Induktor) verringerte die Exposition (AUC) gegenüber Etrasimod um 49 %. Die gleichzeitige Verabreichung von Etrasimod mit einem therapeutischen Wirkstoff oder einer Kombination von Wirkstoffen, die mäßige bis starke Induktoren von zwei oder mehr der folgenden CYP-Enzyme (CYP2C8, CYP2C9 und CYP3A4) sind (z. B. Rifampicin, Enzalutamid), verringert die Exposition gegenüber Etrasimod und wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Auswirkungen des CYP2C9-Polymorphismus

Aufgrund der potenziell erhöhten Exposition gegenüber Etrasimod wird die gleichzeitige Verabreichung von Etrasimod bei Patienten, die bekanntermaßen oder vermutlich langsame CYP2C9-Metabolisierer von CYP2C9 sind (< 5 % der Bevölkerung) und die Arzneimittel einnehmen, die mäßige oder starke Inhibitoren von CYP2C8 und/oder CYP3A4 sind, nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Betablocker und Kalziumkanalblocker

Die Einleitung einer Betablocker-Behandlung bei stabiler Behandlung mit Etrasimod wurde nicht untersucht.

Die Wirkung einer gleichzeitigen Verabreichung von Etrasimod und einem Kalziumkanalblocker wurde nicht untersucht.

Dennoch ist Vorsicht geboten bei Patienten, die Arzneimittel erhalten, die die Herzfrequenz senken oder die atrioventrikuläre Überleitung verzögern, da additive Wirkungen auf die Senkung der Herzfrequenz bestehen könnten (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Antiarrhythmika, QT-verlängernde Arzneimittel, Arzneimittel, die eine Senkung der Herzfrequenz bewirken können

Etrasimod wurde bei Patienten, die QT-verlängernde Arzneimittel einnehmen, nicht untersucht.

Antiarrhythmika der Klasse Ia (z. B. Chinidin, Procainamid) und der Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol) wurden mit Fällen von Torsades de Pointes bei Patienten mit Bradykardie assoziiert. Für eine Etrasimod-Behandlung von Patienten, die Antiarrhythmika der Klasse Ia oder III einnehmen, sollte der Rat eines Kardiologen eingeholt werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Aufgrund der möglichen additiven Wirkungen auf die Herzfrequenz sollte, wenn eine Etrasimod-Behandlung von Patienten in Betracht gezogen wird, die QT-verlängernde Arzneimittel einnehmen, der Rat eines Kardiologen eingeholt werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Antineoplastische, immunmodulierende oder nicht-kortikosteroidale immunsuppressive Therapien

Etrasimod wurde nicht in Kombination mit antineoplastischen, immunmodulierenden oder nicht-kortikosteroidalen immunsuppressiven Therapien untersucht. Bei gleichzeitiger Verabreichung ist Vorsicht geboten, da während einer solchen Therapie und in den Wochen nach der Verabreichung das Risiko additiver Wirkungen auf das Immunsystem besteht (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Impfungen

Impfungen können weniger wirksam sein, wenn sie während und bis zu 2 Wochen nach Absetzen der Behandlung mit Etrasimod verabreicht werden. Die Verwendung von abgeschwächten Lebendimpfstoffen kann das Risiko einer Infektion bergen und sollte daher während der Behandlung mit Etrasimod und für mindestens 2 Wochen nach Absetzen der Behandlung mit Etrasimod vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Orale Kontrazeptiva

Es wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik eines oralen Kontrazeptivums mit 30 µg Ethinylestradiol und 150 µg Levonorgestrel beobachtet, wenn es zusammen mit Etrasimod verabreicht wurde. Die

gleichzeitige Verabreichung von Etrasimod mit einem oralen Kontrazeptivum, das Ethinylestradiol und Levonorgestrel enthält, erhöht die AUC-Werte von Ethinylestradiol und Levonorgestrel um etwa 24 % bzw. 32 %.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Frauen

Velsipity ist bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame Empfängnisverhütung anwenden, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation). Daher muss vor Beginn der Behandlung bei Frauen im gebärfähigen Alter ein negativer Schwangerschaftstest vorliegen und es sollte eine Beratung über das ernstzunehmende Risiko für den Fötus erfolgen. Da es einige Zeit dauert, bis Etrasimod nach Absetzen der Behandlung aus dem Körper ausgeschieden ist, kann das potenzielle Risiko für den Fötus fortbestehen und Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Etrasimod und für mindestens 14 Tage nach Absetzen der Behandlung wirksam verhüten (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Spezifische Maßnahmen sind auch in der Checkliste für Angehörige der Gesundheitsberufe enthalten. Diese Maßnahmen müssen vor der Verschreibung von Etrasimod an Patientinnen und während der Behandlung durchgeführt werden.

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Daten aus der Anwendung von Etrasimod bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Die klinische Erfahrung mit einem anderen Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator deutet, verglichen mit der in der Allgemeinbevölkerung beobachteten Häufigkeit, auf ein 2-fach höheres Risiko für schwerwiegende angeborene Fehlbildungen hin, wenn das Medikament während der Schwangerschaft verabreicht wird. Basierend auf Erfahrung beim Menschen kann Etrasimod bei Anwendung im ersten Trimester der Schwangerschaft zu angeborenen Fehlbildungen führen. Die zu Etrasimod begrenzt vorhandenen Humandaten deuten auf ein erhöhtes Risiko anomaler Schwangerschaftsausgänge hin. Daher ist Velsipity während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Etrasimod sollte mindestens 14 Tage vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Wird eine Patientin während der Behandlung schwanger, muss Etrasimod sofort abgesetzt werden. Es sollte eine ärztliche Beratung über das im Zusammenhang mit der Behandlung stehende Risiko schädlicher Auswirkungen auf den Fötus erfolgen und es sollten Nachuntersuchungen durchgeführt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Etrasimod beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird. Eine Studie an laktierenden Ratten hat die Ausscheidung von Etrasimod in die Milch gezeigt (siehe

Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Etrasimod darf während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Die Wirkung von Etrasimod auf die Fertilität beim Menschen wurde nicht untersucht. In tierexperimentellen Studien wurden keine nachteiligen Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Patienten, bei denen nach der Einnahme von Etrasimod Schwindelgefühl auftritt, sollten jedoch auf das Führen von Fahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen verzichten, bis das Schwindelgefühl abgeklungen ist (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

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

Nicht zutreffend.

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 Annex IIB (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) und IIC (Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) der Produktinformation (EPAR – *Product Information*) von Etrasimod entnommen.

Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

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

Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel

veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (*European Union Reference Dates List*, EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

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

Nicht zutreffend.

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.

Risikomanagement-Plan (RMP)

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor dem Inverkehrbringen von Etrasimod in jedem Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) mit der zuständigen nationalen Behörde den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms, einschließlich Kommunikationsmedien, Verteilungsmodalitäten und anderer Aspekte des Programms, abstimmen.

Hauptziel des Schulungsprogramms ist es, das Bewusstsein für die wichtigen erkannten und möglichen Risiken des Arzneimittels zu schärfen, insbesondere im Hinblick auf Makulaödem, symptomatische Bradykardie (einschließlich Erregungsleitungsstörungen), schwerwiegende

opportunistische Infektionen, Malignome, embryofötale Toxizität, schwere Leberschädigung und neurologische Ereignisse wie PRES oder Krampfanfälle.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Etrasimod in Verkehr gebracht wird, allen medizinischen Fachkräften, die Etrasimod voraussichtlich verordnen, das folgende Schulungsmaterial zugänglich gemacht bzw. zur Verfügung gestellt wird:

- Checkliste für medizinisches Fachpersonal
- Leitfaden für Patienten/Betreuungspersonen
- Schwangerschaftsspezifischer Patientenpass.

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

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die nachfolgenden Angaben zu den Sicherheitsaspekten, der Pharmakovigilanzpläne sowie den Maßnahmen zur Risikominimierung wurden dem EU Risk Management Plan (RMP; Version 0.6) entnommen (2).

Tabelle 3-23: Zusammenfassung der Sicherheitsaspekte

Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	
Wichtige identifizierte Risiken	Makulaödem Embryofötale Toxizität
Wichtige potentielle Risiken	symptomatische Bradykardie (einschließlich Erregungsleitungsstörungen) schwerwiegende opportunistische Infektionen Malignome schwere Leberschädigung neurologische Ereignisse wie PRES oder Krampfanfälle

Fehlende Informationen	Sicherheit älterer Patienten ≥ 65 Jahre, insbesondere hinsichtlich Infektionen, kardiovaskulären Ereignissen und Augenerkrankungen
-------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabelle 3-24: Laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten

Studie Status	Zusammenfassung der Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilenstei ne	Termin der Einreichung
Kategorie 1 – Auferlegte vorgeschriebene zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten, welche Bedingungen der Zulassung sind				
Keine				
Kategorie 2 – Auferlegte vorgeschriebene zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten, welche spezifische Verpflichtungen (<i>Specific Obligations</i>) im Zusammenhang mit einer Zulassung unter besonderen Bedingungen oder einer Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen unterliegen				
Keine				
Kategorie 3 – Erforderliche zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten				
An Active Surveillance, Post-Authorization Safety Study to Characterize the Safety of Etrasimod in Patients with Ulcerative Colitis Using Real-World Data in the European Union (C5041046). Status: geplant	Primärer Endpunkt ist die Erhebung der Inzidenzraten klinisch relevanter Sicherheitsereignisse von Interesse bei den Patienten mit CU, die Etrasimod als Routinemedikament bei der klinischen Versorgung erhalten haben. Langfristige Evaluation der primären klinisch relevanten Sicherheitsereignisse von Interesse (8 Jahre). Zur Kontextualisierung und Risikocharakterisierung werden auch Inzidenzraten bei Patienten erhoben, die andere fortgeschrittene UC Therapien erhalten.	Im Folgenden sind die wichtigsten Sicherheitsereignisse von Interesse aufgeführt: Makulaödem symptomatische Bradykardie (einschließlich Erregungsleitungsstörungen) schwerwiegende opportunistische Infektionen Malignome schwere Leberschädigung neurologische Ereignisse wie PRES oder Krampfanfälle Sicherheit älterer Patienten ≥ 65 Jahre, insbesondere hinsichtlich Infektionen, kardiovaskulären Ereignissen und Augenerkrankungen	Vorlage des Protokollentwurfs Vorlage des Zwischenberichts Vorlage des finalen Studienberichts	Innerhalb von 6 Monaten nach der Genehmigung von Etrasimod durch das Ethikkomitee Innerhalb des ersten Quartals des fünften Studienjahrs Innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der Datenerhebung

Studie Status	Zusammenfassung der Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilenstei ne	Termin der Einreichung
An Open-Label Extension Study of Etrasimod in Subjects with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis (ELEVATE UC OLE; APD334- 303) Status: laufend	Primärer Endpunkt ist die Erhebung der Sicherheit bei langfristiger Verabreichung von Etrasimod an Patienten mit moderater bis schwerer aktiver CU. Sekundärer Endpunkt ist die Erhebung der langfristigen Wirksamkeit von Etrasimod bei Patienten mit moderater bis schwerer CU.	Makulaödem symptomatische Bradykardie (einschließlich schwerwiegende opportunistische Infektionen Malignome schwere Leberschädigung neurologische Ereignisse wie PRES oder Krampfanfälle Embryofötale Toxizität Sicherheit älterer Patienten ≥ 65 Jahre, insbesondere hinsichtlich Infektionen, kardiovaskulären Ereignissen und Augenerkrankungen	Vorlage des finalen Studienber ichts	September 2027
PRES: Posterior reversible encephalopathy syndrome; CU: Colitis ulcerosa				

Tabelle 3-25: Zusammenfassende Darstellung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsaspekt	Aktivitäten zur Risikominimierung	Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Erkennung von Sicherheitssignalen hinausgehen
Wichtige identifizierte Risiken		
Makulaödem	<p>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung:</p> <p>Siehe Fachinformation Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</p> <p>Siehe Fachinformation Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen)</p> <p>Siehe Packungsbeilage Abschnitt 2 (Was sollten Sie vor der Einnahme von Velsipity beachten?)</p> <p>Siehe Packungsbeilage Abschnitt 4.4 (Welche Nebenwirkungen sind möglich?)</p> <p>Verschreibungspflichtiges Medikament</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung:</p> <p>Checkliste für medizinisches Fachpersonal</p> <p>Leitfaden für Patienten/Betreuungspersonen</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Erkennung von Sicherheitssignalen hinausgehen:</p> <p>Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <p>APD334-303</p> <p>Etrasimod Post-Authorisation Safety Study (C5041046)</p>
Embryofötale Toxizität	<p>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung:</p> <p>Siehe Fachinformation Abschnitt 4.3 (Gegenanzeigen)</p> <p>Siehe Fachinformation Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</p> <p>Siehe Fachinformation Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit)</p> <p>Siehe Fachinformation Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit</p> <p>Siehe Packungsbeilage Abschnitt 2 (Was sollten Sie vor der Einnahme von Velsipity beachten?)</p> <p>Verschreibungspflichtiges Medikament</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung:</p> <p>Checkliste für medizinisches Fachpersonal</p> <p>Leitfaden für Patienten/Betreuungspersonen</p> <p>Schwangerschaftsspezifischer Patientenpass</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Erkennung von Sicherheitssignalen hinausgehen:</p> <p>Schwangerschaftsspezifische Follow-up Fragebögen zur Erhebung relevanter Informationen während der Follow-up Aktivitäten</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <p>APD334-303</p>
Wichtige potentielle Risiken		

Sicherheitsaspekt	Aktivitäten zur Risikominimierung	Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Erkennung von Sicherheitssignalen hinausgehen
Symptomatische Bradykardie (einschließlich Erregungsleitungsstörungen)	<p>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung: Siehe Fachinformation Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) Siehe Fachinformation Abschnitt 4.3 (Gegenanzeigen) Siehe Fachinformation Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) Siehe Packungsbeilage Abschnitt 2 (Was sollten Sie vor der Einnahme von Velsipity beachten?) Siehe Packungsbeilage Abschnitt 3 (Wie ist Velsipity einzunehmen?) Verschreibungspflichtiges Medikament</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung: Checkliste für medizinisches Fachpersonal Leitfaden für Patienten/Betreuungspersonen</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Erkennung von Sicherheitssignalen hinausgehen: Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: APD334-303 Etrasimod Post-Authorisation Safety Study (C5041046)</p>
Schwerwiegende opportunistische Infektionen	<p>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung: Siehe Fachinformation Abschnitt 4.3 (Gegenanzeigen) Siehe Fachinformation Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) Siehe Fachinformation Abschnitt 4.5 (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen) Siehe Packungsbeilage Abschnitt 2 (Was sollten Sie vor der Einnahme von Velsipity beachten?) Verschreibungspflichtiges Medikament</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung: Checkliste für medizinisches Fachpersonal Leitfaden für Patienten/Betreuungspersonen</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Erkennung von Sicherheitssignalen hinausgehen: Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: APD334-303 Etrasimod Post-Authorisation Safety Study (C5041046)</p>
Malignome	<p>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung: Siehe Fachinformation Abschnitt 4.3 (Gegenanzeigen) Siehe Fachinformation Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Erkennung von Sicherheitssignalen hinausgehen:</p>

Sicherheitsaspekt	Aktivitäten zur Risikominimierung	Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Erkennung von Sicherheitssignalen hinausgehen
	<p>Siehe Fachinformation Abschnitt 5.3 (Präklinische Daten zur Sicherheit)</p> <p>Siehe Packungsbeilage Abschnitt 2 (Was sollten Sie vor der Einnahme von Velsipity beachten?)</p> <p>Verschreibungspflichtiges Medikament</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung: Checkliste für medizinisches Fachpersonal Leitfaden für Patienten/Betreuungspersonen</p>	<p>Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: APD334-303 Etrasimod Post-Authorisation Safety Study (C5041046)</p>
Schwere Leberschädigung	<p>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung: Siehe Fachinformation Abschnitt 4.3 (Gegenanzeigen) Siehe Fachinformation Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) Siehe Packungsbeilage Abschnitt 2 (Was sollten Sie vor der Einnahme von Velsipity beachten?) Verschreibungspflichtiges Medikament</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung: Checkliste für medizinisches Fachpersonal Leitfaden für Patienten/Betreuungspersonen</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Erkennung von Sicherheitssignalen hinausgehen: Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: APD334-303 Etrasimod Post-Authorisation Safety Study (C5041046)</p>
Neurologische Ereignisse wie PRES oder Krampfanfälle	<p>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung: Siehe Fachinformation Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) Siehe Packungsbeilage Abschnitt 2 (Was sollten Sie vor der Einnahme von Velsipity beachten?) Verschreibungspflichtiges Medikament</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung: Checkliste für medizinisches Fachpersonal Leitfaden für Patienten/Betreuungspersonen</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Erkennung von Sicherheitssignalen hinausgehen: Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: APD334-303 Etrasimod Post-Authorisation Safety Study (C5041046)</p>

Sicherheitsaspekt	Aktivitäten zur Risikominimierung	Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Erkennung von Sicherheitssignalen hinausgehen
Fehlende Informationen		
Sicherheit älterer Patienten \geq 65 Jahre, insbesondere hinsichtlich Infektionen, kardiovaskulären Ereignissen und Augenerkrankungen	Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung: Siehe Fachinformation Abschnitt 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften) Packungsbeilage: nicht zutreffend Verschreibungspflichtiges Medikament Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Erkennung von Sicherheitssignalen hinausgehen: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: APD334-303 Etrasimod Post-Authorisation Safety Study (C5041046)

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

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es bestehen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die bereits genannten Anforderungen hinausgehen.

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

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Angaben in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 wurden der Produktinformation (EPAR-*Product Information*), der Fachinformation und dem aktuellen RMP von Etrasimod entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Pfizer Europe MA EEIG. Velsipity®2mg Filmtabletten: Fachinformation: Stand Februar 2024; 2024 [Data on File].

2. Pfizer. Etrasimod Risk Management Plan: Version 0.6; 2023.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-26 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 3-26: 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	EKG Monitoring	<p>Vor Beginn der Behandlung mit Etrasimod <u>sollte</u> bei allen Patienten ein Elektrokardiogramm (EKG) erstellt werden, um vorbestehende Herzanomalien festzustellen. (...)</p> <p>Bei Wiederaufnahme der Behandlung nach einer Unterbrechung von 7 aufeinanderfolgenden Tagen oder mehr <u>kann</u> eine Wiederholung des EKGs vor Beginn der Behandlung und/oder der Überwachung <u>erwogen werden</u>.</p> <p>(Abschnitt 4.4 der Fachinformation - Bradyarrhythmie und Verzögerungen der atrioventrikulären Überleitung)</p>	nein
2	Kardiologische Risikoabschätzung	<p>Vor Beginn der Behandlung mit Etrasimod <u>sollte</u> der Rat eines Kardiologen eingeholt werden, um das Gesamt-Nutzen-Risiko-Verhältnis und die am besten geeignete Überwachungsstrategie bei Patienten mit den folgenden Erkrankungen zu bestimmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Signifikante QT-Verlängerung (QTcF ≥ 450 ms bei Männern, ≥ 470 ms bei Frauen). • Herzrhythmusstörungen, die eine Behandlung mit Antiarrhythmika der Klasse Ia oder der Klasse III erfordern. • Instabile ischämische Herzerkrankung, Herzstillstand in der Vorgeschichte, zerebrovaskuläre Erkrankungen (die mehr als 6 Monate vor Behandlungsbeginn aufgetreten sind) oder unbehandelte Hypertonie. 	nein

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)
		<ul style="list-style-type: none"> • Symptomatische Bradykardie, rezidivierende kardiogene Synkope oder schwere unbehandelte Schlafapnoe in der Vorgeschichte. (Abschnitt 4.4 der Fachinformation - Bradyarrhythmie und Verzögerungen der atrioventrikulären Überleitung)	
3	Überwachung auf Symptome einer Bradykardie	Aufgrund des Risikos eines vorübergehenden Abfalls der Herzfrequenz nach Beginn der Behandlung mit Etrasimod <u>wird</u> bei Patienten mit einer Ruheherzfrequenz von < 50 bpm, einem AV-Block zweiten Grades [Mobitz-Typ I] oder einem Myokardinfarkt oder einer Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte eine 4-stündige Überwachung auf Anzeichen und Symptome einer symptomatischen Bradykardie nach der ersten Dosis <u>empfohlen</u> (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation). (Abschnitt 4.4 der Fachinformation- Bradyarrhythmie und Verzögerungen der atrioventrikulären Überleitung)	nein
4	Blutdruckmessung	Aufgrund des Risikos eines vorübergehenden Abfalls der Herzfrequenz nach Beginn der Behandlung mit Etrasimod <u>wird</u> bei Patienten mit einer Ruheherzfrequenz von < 50 bpm, einem AV-Block zweiten Grades [Mobitz-Typ I] oder einem Myokardinfarkt oder einer Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte eine 4-stündige Überwachung auf Anzeichen und Symptome einer symptomatischen Bradykardie nach der ersten Dosis <u>empfohlen</u> (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation). Die Patienten <u>sollten</u> während dieser 4 Stunden durch stündliche Puls- und Blutdruckmessungen überwacht werden. (Abschnitt 4.4 der Fachinformation - Bradyarrhythmie und Verzögerungen der atrioventrikulären Überleitung)	nein

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)
5	EKG Monitoring	<p>Aufgrund des Risikos eines vorübergehenden Abfalls der Herzfrequenz nach Beginn der Behandlung mit Etrasimod wird bei Patienten mit einer Ruheherzfrequenz von < 50 bpm, einem AV-Block zweiten Grades [Mobitz-Typ I] oder einem Myokardinfarkt oder einer Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte eine 4-stündige Überwachung auf Anzeichen und Symptome einer symptomatischen Bradykardie nach der ersten Dosis empfohlen (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).</p> <p>Die Patienten sollten während dieser 4 Stunden durch stündliche Puls- und Blutdruckmessungen überwacht werden.</p> <p>Vor und am Ende dieser 4 Stunden <u>wird ein EKG empfohlen</u>.</p> <p>(Abschnitt 4.4 der Fachinformation- Bradyarrhythmie und Verzögerungen der atrioventrikulären Überleitung)</p>	nein
6	Überwachung und Behandlung von Bradykardien	<p>Eine zusätzliche Überwachung <u>wird empfohlen</u>, wenn nach dem Zeitraum von 4 Stunden folgende Symptome auftreten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Herzfrequenz < 45 bpm. • Als Herzfrequenz wird der niedrigste Wert nach Dosisgabe definiert, da der maximale Rückgang der Herzfrequenz möglicherweise noch nicht eingetreten ist. • EKG zeigt Hinweise auf einen neu aufgetretenen AV-Block zweiten oder höheren Grades. • QTc-Intervall \geq 500 ms. 	nein

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)
		<p>In diesen Fällen <u>sollte</u> eine angemessene Behandlung eingeleitet und die Überwachung bis zum Abklingen der Symptome/Befunde fortgesetzt werden. Bei erforderlicher medizinischer Behandlung <u>sollte</u> die Überwachung über Nacht fortgesetzt werden. Die 4-stündige Überwachungsperiode <u>sollte</u> nach der zweiten Dosis Etrasimod wiederholt werden.</p> <p>(Abschnitt 4.4 der Fachinformation - Bradyarrhythmie und Verzögerungen der atrioventrikulären Überleitung)</p>	
7	Erstellung großes Blutbild	<p>Vor Beginn der Behandlung <u>sollte</u> ein aktuelles großes Blutbild, einschließlich der Lymphozytenzahl (d. h. innerhalb der letzten 6 Monate oder nach Absetzen einer vorherigen CU-Therapie), erstellt werden. Vor Beginn der Behandlung <u>sollte</u> ein aktuelles großes Blutbild, einschließlich der Lymphozytenzahl (d. h. innerhalb der letzten 6 Monate oder nach Absetzen einer vorherigen CU-Therapie), erstellt werden.</p> <p>(Abschnitt 4.4 der Fachinformation – Infektionen)</p>	nein
8	Diagnose und Therapie von Infektionen	<p>Bei Patienten mit Symptomen einer Infektion während der Therapie <u>sollten</u> geeignete diagnostische und therapeutische Verfahren angewandt werden.</p> <p>(Abschnitt 4.4 der Fachinformation – Infektionen)</p>	nein
9	Bestimmung Bilirubin und Transaminase	<p>Aktuelle Transaminasen- und Bilirubinwerte (Untersuchung innerhalb der letzten 6 Monate) <u>sollten</u> vor Beginn der Behandlung mit Etrasimod vorliegen. Wenn keine klinischen Symptome vorliegen, <u>sollten</u> die Leber-Transaminasen und Bilirubinwerte in den Monaten 1, 3, 6, 9 und 12 der Therapie und danach in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden.</p> <p>(Abschnitt 4.4 der Fachinformation – Leberschädigung)</p>	nein

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)
10	Untersuchung Leberenzyme	Wenn Patienten Symptome entwickeln, die auf eine Leberfunktions-einschränkung hindeuten, wie unerklärliche Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Fatigue, Anorexie oder Gelbsucht und/oder dunkler Urin, <u>sollten</u> die Leberenzyme untersucht werden. (Abschnitt 4.4 der Fachinformation – Leberschädigung)	nein
11	Blutdruckmessung	Der Blutdruck <u>sollte</u> während der Behandlung mit Etrasimod überwacht und entsprechend eingestellt werden. (Abschnitt 4.4 der Fachinformation – Erhöhter Blutdruck)	nein
12	Augenärztliche Untersuchung	S1P-Rezeptor-Modulatoren, einschließlich Etrasimod, wurden mit einem erhöhten Risiko für Makulaödeme in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Eine augenärztliche Untersuchung des Augenhintergrunds, einschließlich der Makula, <u>wird</u> bei allen Patienten ungefähr zu Behandlungsbeginn sowie immer dann <u>empfohlen</u> , wenn während der Einnahme von Etrasimod eine Veränderung des Sehvermögens auftritt. (Abschnitt 4.4 der Fachinformation - Markulaödem)	nein
13	Augenärztliche Untersuchung	Es <u>wird empfohlen</u> , dass Patienten mit einer Vorgeschichte von Diabetes mellitus, Uveitis oder einer Netzhauterkrankung ungefähr zu Behandlungsbeginn mit Etrasimod eine augenärztliche Untersuchung durchführen lassen und im Laufe der Behandlung Kontrolluntersuchungen stattfinden. (Abschnitt 4.4 der Fachinformation - Markulaödem)	nein

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)
14	Untersuchung von Hautläsion	Bei Patienten, die mit S1P-Rezeptor-Modulatoren behandelt wurden, sind Fälle von Malignomen (einschließlich Malignome der Haut) aufgetreten. Wenn eine verdächtige Hautläsion beobachtet wird, <u>sollte</u> sie umgehend untersucht werden. Da ein potenzielles Risiko für Malignome der Haut besteht, <u>sollten</u> Patienten, die mit Etrasimod behandelt werden, vor ungeschützter Sonneneinstrahlung gewarnt werden. (Abschnitt 4.4 der Fachinformation – Malignome)	nein
15	Vollständige körperliche und neurologische Untersuchung (inkl. MRT-Untersuchung)	Wenn mit Etrasimod behandelte Patienten neurologische oder psychiatrische Symptome/Anzeichen (z. B. kognitive Defizite, Verhaltensänderungen, kortikale Sehstörungen oder andere neurologische kortikale Symptome/Anzeichen), Symptome/Anzeichen, die auf einen Anstieg des intrakraniellen Drucks hindeuten, oder eine beschleunigte neurologische Verschlechterung entwickeln, <u>sollte</u> der Arzt unverzüglich eine vollständige körperliche und neurologische Untersuchung ansetzen und eine MRT-Untersuchung in Betracht ziehen. (Abschnitt 4.4 der Fachinformation - Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES))	nein
<p>AV: Atrioventrikular; bpm: Schläge pro Minute (<i>beats per minute</i>); CU: Colitis ulcerosa; d.h.: das heißt; EKG: Elektrokardiogramm; MRT: Magnetresonanztomographie; ms: Millisekunde; S1P: Sphingosin-1-Phosphat</p> <p>Quelle: (1)</p>			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Fachinformation: Februar 2024.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-26, 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 3-26 bei.

Nicht zutreffend.

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

EBM-Version in der Fassung vom 1. Quartal 2024 (2).

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. Pfizer Europe MA EEIG. Velsipity®2mg Filmtabletten: Fachinformation: Stand Februar 2024; 2024 [Data on File].

2. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 1. Quartal 2024; 2024 [Abgerufen am: 20.02.2024]. Abrufbar unter: URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1._Quartal_2024.pdf.