

Etrasimod (Colitis ulcerosa)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A24-42

Version: 1.0

Stand: 08.07.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1822

DOI: 10.60584/A24-42

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Etrasimod (Colitis ulcerosa) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

15.04.2024

Interne Projektnummer

A24-42

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A24-42>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Etrasimod (Colitis ulcerosa); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A24-42>.

Schlagwörter

Etrasimod, Colitis ulcerosa, Nutzenbewertung

Keywords

Etrasimod, Colitis – Ulcerative, Benefit Assessment

Medizinisch-fachliche Beratung

Für die vorliegende Dossierbewertung wurde keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen eingebunden.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung wurden keine Betroffenen eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Caroline Wöhl
- Christiane Balg
- Mandy Kromp
- Ulrike Lampert
- Daniela Preukschat
- Veronika Schneck
- Anke Schulz
- Claudia Selbach

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	
Hintergrund.....	1
1.1	
Zugelassenes Anwendungsgebiet	1
1.2	
Verlauf des Projekts	1
1.3	
Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.4	
Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....	2
Teil I: Nutzenbewertung	I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....	II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Etrasimod wird angewendet für die 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.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Etrasimod gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.04.2024 übermittelt.

Für die vorliegende Bewertung war grundsätzlich die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Zudem war grundsätzlich die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. In der vorliegenden besonderen Bewertungssituation – der pU legt selbst keine Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vor – wurde auf die Einbindung externer Sachverständiger und Betroffener bzw. Patientenorganisationen verzichtet.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt,

der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none">▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.9
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.11
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.12
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.13
I 6 Literatur	I.14
I Anhang A Suchstrategien.....	I.15
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.16

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Etrasimod	I.6
Tabelle 3: Etrasimod – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.8
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Etrasimod	I.9
Tabelle 5: Etrasimod – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.13

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Etrasimod gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.04.2024 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Etrasimod im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen 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.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Etrasimod

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa ^b		
1	Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen	ein TNF- α -Antagonist ^c (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab ^d) oder Vedolizumab oder Ustekinumab oder Ozanimod
2	Patientinnen und Patienten, die auf ein Biologikum ^e unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen	Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder Filgotinib oder Ozanimod oder ein TNF- α -Antagonist ^c (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab ^d) ^f
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Es wird davon ausgegangen, dass Etrasimod eine Langzeittherapie darstellt (Induktion und Erhaltung). Somit werden Wirkstoffe, die ausschließlich für eine initiale Reduktion der Krankheitsaktivität gemäß Leitlinie in Erwägung gezogen werden, nicht weiter betrachtet. Kortikosteroide werden grundsätzlich zur Schubtherapie als angemessen angesehen. Die Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten, die weiterhin für eine medikamentöse Therapie infrage kommen, die operative Resektion eine patientenindividuelle Einzelfallentscheidung bei Bedarf darstellt, die nicht den Regelfall abbildet und daher für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zu berücksichtigen ist.</p> <p>c. Eine Zulassung für 16- und 17-Jährige besteht nur für die TNF-α-Antagonisten Infliximab (nur bei schwerer Colitis ulcerosa) und Adalimumab.</p> <p>d. Sofern Infliximab eingesetzt wird, sollte es ggf. in Kombinationstherapie mit einem Thiopurin eingesetzt werden.</p> <p>e. Der G-BA benennt als Biologikum TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor.</p> <p>f. Ein Wechsel der Wirkstoffklasse oder ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse ist möglich. Es wird davon ausgegangen, dass eventuell mögliche Dosisanpassungen bereits ausgeschöpft sind. Bei einem primären Therapieversagen auf einen TNF-α-Antagonisten ist der Wechsel auf eine andere Wirkstoffklasse angezeigt; bei einem sekundären Therapieversagen auf einen TNF-α-Antagonisten kann der Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse in Erwägung gezogen werden.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; TNF: Tumornekrosefaktor</p>		

Abweichend von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA spaltet der pU die Patientenpopulationen aus den Fragestellungen 1 und 2 jeweils in die 2 Populationen der Erwachsenen und der Jugendlichen ab 16 Jahren auf. Der pU gibt an, der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu folgen und benennt darüber hinaus für die Population der Erwachsenen aus Fragestellung 1 Mirikizumab und die Population der Erwachsenen aus Fragestellung 2 Mirikizumab und Upadacitinib als zusätzliche Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die Population der Jugendlichen ab 16 Jahren aus den Fragestellungen 1 und 2 benennt der pU jeweils Adalimumab oder Infliximab als Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie, berücksichtigt gemäß Hinweis des G-BA jedoch nicht, dass Infliximab im vorliegenden Anwendungsgebiet lediglich zur Behandlung der schweren aktiven Colitis ulcerosa zugelassen ist.

Die Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wird nachfolgend nicht weiter kommentiert, da der pU keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorlegt – weder gegenüber einer von ihm benannten Vergleichstherapie, noch gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die vorliegende Bewertung wird entsprechend der Festlegung des G-BA für 2 Fragestellungen gegenüber der jeweils vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde in Übereinstimmung mit dem pU keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Etrasimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Etrasimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Etrasimod.

Tabelle 3: Etrasimod – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa ^b			
1	Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen	ein TNF- α -Antagonist ^c (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab ^d) oder Vedolizumab oder Ustekinumab oder Ozanimod	Zusatznutzen nicht belegt
2	Patientinnen und Patienten, die auf ein Biologikum ^e unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen	Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder Filgotinib oder Ozanimod oder ein TNF- α -Antagonist ^c (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab ^d) ^f	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Es wird davon ausgegangen, dass Etrasimod eine Langzeittherapie darstellt (Induktion und Erhaltung). Somit werden Wirkstoffe, die ausschließlich für eine initiale Reduktion der Krankheitsaktivität gemäß Leitlinie in Erwägung gezogen werden, nicht weiter betrachtet. Kortikosteroide werden grundsätzlich zur Schubtherapie als angemessen angesehen. Die Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten, die weiterhin für eine medikamentöse Therapie infrage kommen, die operative Resektion eine patientenindividuelle Einzelfallentscheidung bei Bedarf darstellt, die nicht den Regelfall abbildet und daher für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zu berücksichtigen ist.</p> <p>c. Eine Zulassung für 16- und 17-Jährige besteht nur für die TNF-α-Antagonisten Infliximab (nur bei schwerer Colitis ulcerosa) und Adalimumab.</p> <p>d. Sofern Infliximab eingesetzt wird, sollte es ggf. in Kombinationstherapie mit einem Thiopurin eingesetzt werden.</p> <p>e. Der G-BA benennt als Biologikum TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor.</p> <p>f. Ein Wechsel der Wirkstoffklasse oder ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse ist möglich. Es wird davon ausgegangen, dass eventuell mögliche Dosisanpassungen bereits ausgeschöpft sind. Bei einem primären Therapieversagen auf einen TNF-α-Antagonisten ist der Wechsel auf eine andere Wirkstoffklasse angezeigt; bei einem sekundären Therapieversagen auf einen TNF-α-Antagonisten kann der Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse in Erwägung gezogen werden.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; TNF: Tumornekrosefaktor</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Etrasimod im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen 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.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Etrasimod

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa ^b		
1	Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen	ein TNF- α -Antagonist ^c (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab ^d) oder Vedolizumab oder Ustekinumab oder Ozanimod
2	Patientinnen und Patienten, die auf ein Biologikum ^e unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen	Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder Filgotinib oder Ozanimod oder ein TNF- α -Antagonist ^c (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab ^d) ^f
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Es wird davon ausgegangen, dass Etrasimod eine Langzeittherapie darstellt (Induktion und Erhaltung). Somit werden Wirkstoffe, die ausschließlich für eine initiale Reduktion der Krankheitsaktivität gemäß Leitlinie in Erwägung gezogen werden, nicht weiter betrachtet. Kortikosteroide werden grundsätzlich zur Schubtherapie als angemessen angesehen. Die Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten, die weiterhin für eine medikamentöse Therapie infrage kommen, die operative Resektion eine patientenindividuelle Einzelfallentscheidung bei Bedarf darstellt, die nicht den Regelfall abbildet und daher für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zu berücksichtigen ist.</p> <p>c. Eine Zulassung für 16- und 17-Jährige besteht nur für die TNF-α-Antagonisten Infliximab (nur bei schwerer Colitis ulcerosa) und Adalimumab.</p> <p>d. Sofern Infliximab eingesetzt wird, sollte es ggf. in Kombinationstherapie mit einem Thiopurin eingesetzt werden.</p> <p>e. Der G-BA benennt als Biologikum TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor.</p> <p>f. Ein Wechsel der Wirkstoffklasse oder ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse ist möglich. Es wird davon ausgegangen, dass eventuell mögliche Dosisanpassungen bereits ausgeschöpft sind. Bei einem primären Therapieversagen auf einen TNF-α-Antagonisten ist der Wechsel auf eine andere Wirkstoffklasse angezeigt; bei einem sekundären Therapieversagen auf einen TNF-α-Antagonisten kann der Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse in Erwägung gezogen werden.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; TNF: Tumornekrosefaktor</p>		

Abweichend von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA spaltet der pU die Patientenpopulationen aus den Fragestellungen 1 und 2 jeweils in die 2 Populationen

der Erwachsenen und der Jugendlichen ab 16 Jahren auf. Der pU gibt in Modul 3 A des Dossiers an, der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu folgen und benennt darüber hinaus für die Population der Erwachsenen aus Fragestellung 1 Mirikizumab und die Population der Erwachsenen aus Fragestellung 2 Mirikizumab und Upadacitinib als zusätzliche Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der pU begründet die Erweiterung der zweckmäßigen Vergleichstherapie damit, die aktuelle Therapielandschaft in der Indikation Colitis ulcerosa abbilden zu wollen. Für die Population der Jugendlichen ab 16 Jahren aus den Fragestellungen 1 und 2 benennt der pU jeweils Adalimumab oder Infliximab als Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie, berücksichtigt gemäß Hinweis des G-BA jedoch nicht, dass Infliximab im vorliegenden Anwendungsgebiet lediglich zur Behandlung der schweren aktiven Colitis ulcerosa zugelassen ist.

Die Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wird nachfolgend nicht weiter kommentiert, da der pU keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorlegt – weder gegenüber einer von ihm benannten Vergleichstherapie, noch gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe hierzu Kapitel I 3). Die vorliegende Bewertung wird entsprechend der Festlegung des G-BA für 2 Fragestellungen gegenüber der jeweils vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Da für keine der beiden vom G-BA benannten Fragestellungen verwertbare Daten vorliegen, erfolgt die Bewertung nachfolgend in einem gemeinsamen Berichtsteil.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Etrasimod (Stand zum 16.01.2024)
- bibliografische Recherche zu Etrasimod (letzte Suche am 16.01.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Etrasimod (letzte Suche am 16.01.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Etrasimod (letzte Suche am 16.01.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Etrasimod (letzte Suche am 24.04.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde übereinstimmend mit dem pU für keine der 2 Fragestellungen eine relevante RCT zum Vergleich von Etrasimod gegenüber der jeweils vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Wie in Kapitel I 2 beschrieben, weicht der pU von der Festlegung des G-BA zur Unterscheidung der verschiedenen Fragestellungen und von der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie ab, identifiziert jedoch auch gegenüber den von ihm zusätzlich betrachteten Wirkstoffe keine relevante Studie.

Der pU stellt in Modul 4 A des Dossiers Ergebnisse der zulassungsbegründenden RCT APD334-301 (ELEVATE UC 52) dar [2]. Bei der RCT ELEVATE UC 52 handelt es sich um eine doppelblinde Studie zum Vergleich von Etrasimod mit Placebo. Eingeschlossen wurden Erwachsene und Jugendliche (im Alter von 16 bis maximal 80 Jahren) mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf (mindestens) 1 konventionelle Therapie oder (mindestens) 1 Therapie mit einem Biologikum oder einem Janukinasen-Inhibitor unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigten. Gemäß Studienprotokoll war der Einsatz aller in der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA genannten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen während der 52-wöchigen Behandlungshase nicht erlaubt. Somit ist für Patientinnen und Patienten unter Behandlung mit Placebo in der Studie ELEVATE UC 52 keine aktive Therapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Tabelle 4) umgesetzt. Die Studie ELEVATE UC 52 ist, übereinstimmend mit der Einschätzung pU, nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Etrasimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in beiden Fragestellungen abzuleiten.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Etrasimod im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung zeigen, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für beide Fragestellungen jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Etrasimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Etrasimod im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Etrasimod – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa ^b			
1	Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen	ein TNF- α -Antagonist ^c (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab ^d) oder Vedolizumab oder Ustekinumab oder Ozanimod	Zusatznutzen nicht belegt
2	Patientinnen und Patienten, die auf ein Biologikum ^e unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen	Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder Filgotinib oder Ozanimod oder ein TNF- α -Antagonist ^c (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab ^d) ^f	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Es wird davon ausgegangen, dass Etrasimod eine Langzeittherapie darstellt (Induktion und Erhaltung). Somit werden Wirkstoffe, die ausschließlich für eine initiale Reduktion der Krankheitsaktivität gemäß Leitlinie in Erwägung gezogen werden, nicht weiter betrachtet. Kortikosteroide werden grundsätzlich zur Schubtherapie als angemessen angesehen. Die Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten, die weiterhin für eine medikamentöse Therapie infrage kommen, die operative Resektion eine patientenindividuelle Einzelfallentscheidung bei Bedarf darstellt, die nicht den Regelfall abbildet und daher für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zu berücksichtigen ist.</p> <p>c. Eine Zulassung für 16- und 17-Jährige besteht nur für die TNF-α-Antagonisten Infliximab (nur bei schwerer Colitis ulcerosa) und Adalimumab.</p> <p>d. Sofern Infliximab eingesetzt wird, sollte es ggf. in Kombinationstherapie mit einem Thiopurin eingesetzt werden.</p> <p>e. Der G-BA benennt als Biologikum TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor.</p> <p>f. Ein Wechsel der Wirkstoffklasse oder ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse ist möglich. Es wird davon ausgegangen, dass eventuell mögliche Dosisanpassungen bereits ausgeschöpft sind. Bei einem primären Therapieversagen auf einen TNF-α-Antagonisten ist der Wechsel auf eine andere Wirkstoffklasse angezeigt; bei einem sekundären Therapieversagen auf einen TNF-α-Antagonisten kann der Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse in Erwägung gezogen werden.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; TNF: Tumornekrosefaktor</p>			

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU, wobei der pU abweichend vom G-BA zwischen Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren differenziert und eine Aufteilung der Zielpopulation in 4 Fragestellungen vorgenommen hat.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Sandborn WJ, Vermeire S, Peyrin-Biroulet L et al. Etrasimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (ELEVATE): two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies. Lancet 2023; 401(10383): 1159-1171. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00061-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00061-2).

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Etrasimod

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
etrasimod OR PF-07915503 OR APD-334 [Other terms]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
etrasimod* OR PF-07915503 OR PF07915503 OR (PF 07915503) OR APD-334 OR APD334 OR (APD 334)

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte unter der Aufsicht eines in der Behandlung von Colitis ulcerosa erfahrenden 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 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 Magnetresonanztomographie (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).“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abbildungsverzeichnis.....	II.4
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.10
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.12
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.12
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.13
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.14
II 2.1 Behandlungsdauer	II.15
II 2.2 Verbrauch.....	II.15
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.16
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.17
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.17
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.19
II 2.7 Versorgungsanteile	II.23
II 3 Literatur.....	II.24

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.13
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.19

II **Abbildungsverzeichnis**

Seite

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in
der GKV-Zielpopulation II.7

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AOK	Allgemeinen Ortskrankenkasse
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung
i. v.	intravenös
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
pU	pharmazeutischer Unternehmer
s. c.	subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch
TNF	Tumornekrosefaktor

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Colitis ulcerosa stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Etrasimod [1] als Patientinnen und 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.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in:

- Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen (Fragestellung 1)
- Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (Tumornekrosefaktor[TNF]- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen (Fragestellung 2)

Bei der für Fragestellung 1 betrachteten Patientenpopulation handelt es sich um Biologikum-naive Patientinnen und Patienten.

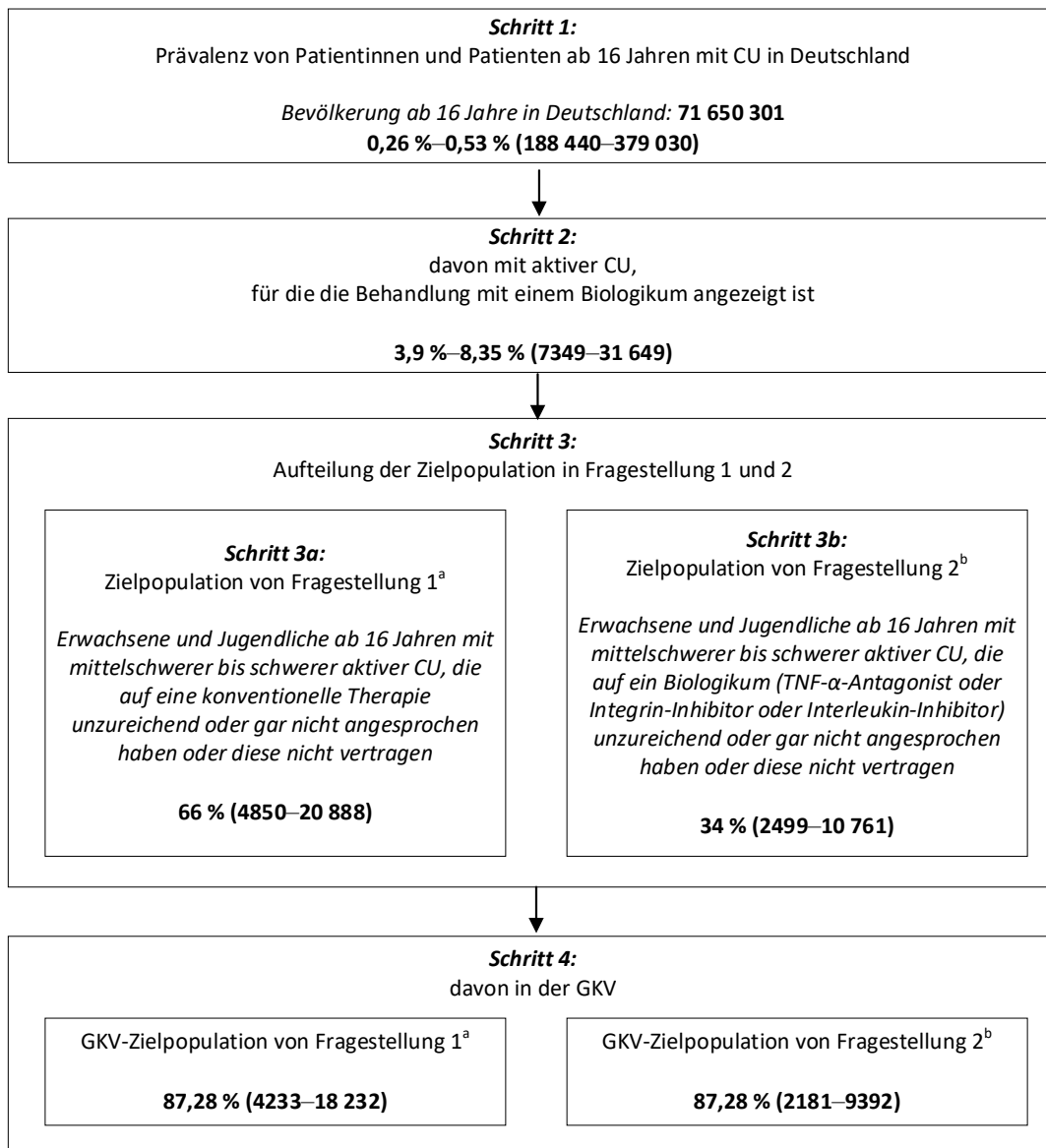
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht ein hoher Bedarf an langfristig sicheren und effektiven Therapieoptionen. Die vordringlichen Therapieziele wären u. a. die Induktion der Remission, der langfristige Remissionserhalt, Erhalt der Lebensqualität sowie die Prävention einer Kolektomie und langfristiger Komplikationen. Alternative Therapieansätze stünden aufgrund von Anwendungsbeschränkungen und Kontraindikationen nicht allen Patientinnen und Patienten zur Verfügung. Insbesondere für Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren sei die Auswahl an zugelassenen Therapieoptionen stark limitiert.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl der Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern; Abweichungen rundungsbedingt

a. entspricht der Summe der Teilpopulationen a & c des pU in Modul 3 A

b. entspricht der Summe der Teilpopulationen b & d des pU in Modul 3 A

CU: Colitis ulcerosa; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer;

TNF: Tumornekrosefaktor

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt 1: Prävalenz von Patientinnen und Patienten ab 16 Jahren mit Colitis ulcerosa in Deutschland

Zur Bestimmung der Prävalenz von Patientinnen und Patienten ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa in Deutschland führt der pU eine orientierende Recherche durch und identifiziert 13 Publikationen, von denen er – aufgrund des hohen Anstiegs der Prävalenzraten über die letzten Jahrzehnte – das Minimum und das Maximum aus den Publikationen ab dem Jahr 2001 für die Bildung einer Prävalenzspanne heranzieht.

Bestimmung der Untergrenze

Die Untergrenze der Prävalenzspanne leitet der pU aus einem Abstract aus dem Jahr 2012 ab [2]. Aus einer Zufallsstichprobe von 265 422 durchgängig Versicherten und Verstorbenen im Jahr 2009 aus 1,5 Millionen Mitgliedern der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) Hessen wurden diejenigen mit einer Colitis ulcerosa ermittelt. Die Versicherten wurden gemäß Internationaler statistischer Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD) anhand des Codes K51.- (Colitis ulcerosa) als Hauptentlassungsdiagnose oder als ambulante Diagnose in ≥ 2 Quartalen (ohne Ausschluss- und Verdachtsdiagnosen) oder anhand eines Versterbens in zeitlichem Zusammenhang zur Diagnose identifiziert [2]. Eine Standardisierung erfolgte anhand der Alters- und Geschlechtsverteilung der Bevölkerung Deutschlands zum 31.12.2009. Die ermittelte Prävalenz der Colitis ulcerosa beträgt 263 Fälle pro 100 000 Versicherte (entspricht gerundet 0,26 %).

Bestimmung der Obergrenze

Die Obergrenze entnimmt der pU ebenfalls aus einem Abstract [3]. Die Prävalenz von Colitis ulcerosa wurde anhand der durchgängig versicherten Mitglieder der AOK Plus in den Jahren 2015 bis 2019 ermittelt [3]. Dazu wurden diejenigen durchgängig versicherten oder verstorbenen Personen mit mindestens 2 ambulanten Diagnosen in ≥ 2 Quartalen (fachärztlich dokumentiert) oder mit 1 stationären Diagnose jeweils mit dem ICD-Code K51.- identifiziert. Eine Standardisierung erfolgte anhand der Alters- und Geschlechtsverteilung der gesetzlich Versicherten in Deutschland zum 01.01.2019. Die ermittelte Prävalenz beträgt 5,29 pro 1000 Personen (entspricht gerundet 0,53 %).

Hochrechnung auf die deutsche Gesamtbevölkerung

Der pU zieht den vom Statistischen Bundesamt für Deutschland zum 31.12.2022 angegebenen Bevölkerungsstand ab 16 Jahren von 71 650 301 Personen heran. Er basiert auf den Ergebnissen der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus des Jahres 2011 [4].

Der pU überträgt die Prävalenzspanne von 0,26 % bis 0,53 % auf den ermittelten Bevölkerungsstand und berechnet somit eine Anzahl von 188 440 bis 379 030 Personen ab 16 Jahren mit Colitis ulcerosa in Deutschland.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten ab 16 Jahren mit aktiver Colitis ulcerosa, für die die Behandlung mit einem Biologikum angezeigt ist

Der pU stützt sich in diesem Schritt auf Anteile aus einem früheren Dossier zu Tofacitinib [5] und zieht die dort genannten Anteilswerte in Höhe von 3,9 % bis 8,35 % der Patientinnen und Patienten mit Colitis ulcerosa, die mit einem Biologikum behandelt werden, heran. Die Anteilswerte beruhen auf verschiedenen Routinedatenanalysen aus dem Jahr 2016.

Der pU multipliziert die Anteilswerte der unteren (3,9 %) und der oberen (8,35 %) Grenze mit den entsprechenden Patientenzahlen aus Schritt 1 und berechnet eine Anzahl von 7349 bis 31 649 Patientinnen und Patienten ab 16 Jahren mit aktiver Colitis ulcerosa, für die die Behandlung mit einem Biologikum angezeigt ist.

Schritt 3: Aufteilung der Zielpopulation in Fragestellung 1 und 2

Gemäß G-BA werden in der vorliegenden Bewertung folgende Teilpopulationen betrachtet (siehe Abschnitt II 1.1):

- Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen (Fragestellung 1)

Der pU unterteilt diese Population zusätzlich in Erwachsene (Teilpopulation a) und Personen von 16 bis 17 Jahren (Teilpopulation c).

- Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen (Fragestellung 2)

Der pU unterteilt diese Population zusätzlich in Erwachsene (Teilpopulation b) und Personen von 16 bis 17 Jahren (Teilpopulation d).

Für die Anteilswerte der beiden Fragestellungen greift der pU wiederum auf das Dossier zu Tofacitinib [5] zurück. In einer Routinedatenanalyse wurden alle Patientinnen und Patienten mit Biologikumbehandlung am 01.07.2016 berücksichtigt. Der Anteil jener mit erstmaliger Behandlung mit einem Biologikum wurde für Fragestellung 1 (66 %) und der Anteil jener, die vorher mit mindestens 1 anderen Biologikum behandelt wurden, für Fragestellung 2 (34 %) herangezogen.

Der pU multipliziert jeweils die Anteilswerte mit den in Schritt 2 abgeleiteten Patientenzahlen und ermittelt so eine Spanne von 4850 bis 20 888 Patientinnen und Patienten für Fragestellung 1 (Schritt 3a) und 2499 bis 10 761 Patientinnen und Patienten für Fragestellung 2 (Schritt 3b).

Schritt 4: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,28 % [4,6] ermittelt der pU für Fragestellung 1 eine Anzahl von 4233 bis 18 232 und für Fragestellung 2 eine Anzahl von 2181 bis 9392 Patientinnen und Patienten ab 16 Jahren mit Colitis ulcerosa in der GKV-Zielpopulation (entspricht der Summierung der Angaben zu den Teilpopulationen a und c bzw. b und d des pU).

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Die jeweilige vom pU angegebene Spanne der Patientinnen und Patienten in den beiden Fragestellungen ist insgesamt mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 1: Prävalenz von Patientinnen und Patienten ab 16 Jahren mit Colitis ulcerosa in Deutschland

Sowohl zur Bestimmung der Ober- als auch Untergrenze zieht der pU jeweils ein Abstract zu einer Routinedatenanalyse heran. Die Daten zur Untergrenze stammen aus dem Jahr 2009 und der Anteilswert ist daher nur eingeschränkt auf die heutige Situation zu übertragen.

Für einen Abgleich der vom pU zugrunde gelegten Prävalenz wird die Publikation von Holstiege et al. [7] herangezogen. Dort kann ein Prävalenzanteil von 0,37 % für das Jahr 2018 entnommen werden. Dieser basiert auf Daten aller in Deutschland ansässigen GKV-Versicherten, die im Beobachtungszeitraum (Jahre 2012 bis 2018) mindestens 1-mal eine vertragsärztliche Versorgung (gemäß § 295 Sozialgesetzbuch [SGB] V) beansprucht oder eine ambulante Arzneimittelverordnung (gemäß § 300 Abs. 2 SGB V) erhalten haben. Für das Erkrankungsbild der Colitis ulcerosa wurden jene Versicherte als prävalent erfasst, die innerhalb 1 Kalenderjahres in mindestens 2 Quartalen eine mit dem Zusatzkennzeichen „gesichert“ verschlüsselte Diagnose unter dem ICD-10-Code K51 (Colitis ulcerosa) erhalten haben. Anhand dieses Abgleichs ist die vom pU zugrunde gelegte Untergrenze zur Prävalenz unterschätzt und die Obergrenze überschätzt.

Anhand der Prävalenzschätzungen der Jahre 2012 bis 2018 aus der Publikation von Holstiege et al. [7] kann von einem weiteren Anstieg der Prävalenz bis 2024 ausgegangen werden, sodass die Prävalenz im Jahr 2024 auch höher als 0,37 % (aus dem Jahr 2018) liegen kann. Ausgehend von der bisher beobachteten Steigerung der Prävalenz in der Analyse von Holstiege et al. [7] wird die vom pU für die Obergrenze zugrunde gelegte Prävalenz (0,53 %) jedoch nicht erreicht.

Der pU multipliziert für die Hochrechnung Prävalenzraten, die sämtliche Altersklassen umfassen, mit der Gesamtheit der Bevölkerung ab 16 Jahren. Dies ist nicht sachgerecht, da sich die Prävalenzraten in Abhängigkeit vom Alter unterscheiden [8].

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten ab 16 Jahren mit aktiver Colitis ulcerosa, für die die Behandlung mit einem Biologikum angezeigt ist

Die Unsicherheit zu den Anteilswerten (3,9 % bis 8,35 %) wurde in der damaligen Dossierbewertung adressiert [9]. Zudem wurde in der Dossierbewertung zu Mirikizumab aus dem Jahr 2023 [10] darauf hingewiesen, dass der Anteilswert näher bei 8,8 % zu erwarten ist. Für diese Einschätzung wurde die Publikation von Holstiege et al. [7] herangezogen. Dort wurde für das Jahr 2018 eine Anzahl von 88 Verordnungen pro 1000 Patientinnen und Patienten mit Colitis ulcerosa, entsprechend einer Verordnungsprävalenz von 8,8 %, mit Biologika ermittelt. In der Analyse von Holstiege et al. [7] wurde ein prozentualer Anstieg der Verordnungsprävalenz mit einem Plus von 167 % bei der Erkrankung Colitis ulcerosa im Zeitraum von 2012 bis 2018 identifiziert. Der Anteilswert könnte sich seit dem Jahr 2018 (8,8 %) bis zum Jahr 2024 weiterhin erhöht haben.

Zu Schritt 3: Aufteilung der Zielpopulation in Fragestellung 1 und 2

Die aus dem Dossier im Verfahren zu Tofacitinib [5] herangezogenen Anteilswerte aus einer vom damaligen pU in Auftrag gegebenen GKV-Routinedatenanalyse (66 % für Fragestellung 1 und 34 % für Fragestellung 2) berücksichtigen ausschließlich Patientinnen und Patienten, die im Betrachtungsjahr ein Biologikum erhalten haben. Aufgrund dieser Operationalisierung bleiben diejenigen Patientinnen und Patienten für die Fragestellung 1 unberücksichtigt, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, jedoch (noch) nicht auf Biologikum umgestellt wurden.

Die für diesen Schritt herangezogenen Anteilswerte und folglich die daraus berechneten Anzahlen der Patientinnen und Patienten für die Fragestellungen 1 und 2 sind mit Unsicherheit behaftet.

Einordnung in bisherige Verfahren

In einem ähnlichen Anwendungsgebiet liegen bislang 5 Verfahren vor: Tofacitinib aus dem Jahr 2018 [9], Filgotinib und Ozanimod aus dem Jahr 2021 [11,12], Upadacitinib aus dem Jahr 2022 [13] sowie Mirikizumab aus dem Jahr 2023 [10]. In der Dossierbewertung zu Tofacitinib wurde die Anzahl von 3542 bis 16 484 erwachsenen Patientinnen und Patienten für Fragestellung 1 sowie 1825 bis 8492 erwachsenen Patientinnen und Patienten für Fragestellung 2 in der GKV-Zielpopulation insgesamt als unsicher bewertet [9]. Die im zugehörigen Beschluss gefassten Patientenzahlen (Fragestellung 1: ca. 3500 bis 16 500 erwachsene Patientinnen und Patienten; Fragestellung 2: ca. 1800 bis 8500 erwachsene

Patientinnen und Patienten) [14] wurden in den Beschlüssen der darauffolgenden Verfahren zu Filgotinib, Ozanimod, Upadacitinib sowie Mirikizumab [15-18] ebenfalls herangezogen.

Im vorliegenden Verfahren liegen die hergeleiteten Patientenzahlen (ab 16 Jahren) mit 4233 bis 18 232 (Fragestellung 1) und 2181 bis 9392 (Fragestellung 2) im Vergleich zum Verfahren zu Tofacitinib etwas höher, maßgeblich aufgrund der jetzt höheren Ausgangsbasis und Prävalenzrate. Auf Basis der bisher eingereichten Unterlagen zur GKV-Zielpopulation ist, unter Berücksichtigung der aktuellsten Quellen, davon auszugehen, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten in beiden Patientenpopulationen näher an der Obergrenze der Spanne zu erwarten ist. Dabei bilden die etwas höheren Obergrenzen der aktuellen Herleitungen keine bessere Schätzung als die zuletzt in den Beschlüssen [14-18] herangezogenen Patientenzahlen, auch wenn das aktuelle Anwendungsgebiet zusätzlich Patientinnen und Patienten im Alter von 16 und 17 Jahren umfasst. Deren Anzahl wird als verhältnismäßig klein eingeschätzt.

Diese Bewertung gilt für den Fall, dass das unzureichende Ansprechen bzw. die Unverträglichkeit unabhängig vom Betrachtungsjahr vorgelegen haben muss. Sofern das unzureichende Ansprechen bzw. die Unverträglichkeit für das Betrachtungsjahr gilt, kann die Anzahl der Patientinnen und Patienten auch niedriger liegen.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung je Fragestellung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht davon aus, dass die Prävalenz der Erkrankung in den nächsten Jahren zunimmt und erwartet eine jährliche Steigerung um 5,5 %. Der pU nimmt dabei an, dass die Inzidenz der Colitis ulcerosa in den nächsten Jahren stagniert (0,36 %).

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten	Kommentar
Etrasimod	Erwachsene und Jugendliche 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, davon	6414–27 624 ^a	Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten je Fragestellung ist insgesamt mit Unsicherheit behaftet und stellt aus methodischer Sicht keine bessere Schätzung dar als die zuletzt in den Beschlüssen [14-18] herangezogenen Patientenzahlen (Fragestellung 1: ca. 3500 bis 16 500 erwachsene Patientinnen und Patienten; Fragestellung 2: ca. 1800 bis 8500 erwachsene Patientinnen und Patienten), auch wenn das aktuelle Anwendungsgebiet zusätzlich Patientinnen und Patienten im Alter von 16 und 17 Jahren umfasst. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten ist in beiden Patientenpopulationen näher an der Obergrenze der Spanne zu erwarten.
	Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen	4233–18 232 ^b	
	Patientinnen und Patienten, die auf ein Biologikum ^c unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen	2181–9392 ^b	
<p>a. Angabe des pU b. eigene Berechnung auf Basis der Angaben aus dem Dossier c. Der G-BA benennt als Biologikum TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNF: Tumornekrosefaktor</p>			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien für die einzelnen Fragestellungen benannt:

- Fragestellung 1: Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen:
 - ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab) oder
 - Vedolizumab oder
 - Ustekinumab oder
 - Ozanimod

- Fragestellung 2: Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen:
 - Vedolizumab oder
 - Tofacitinib oder
 - Ustekinumab oder
 - Filgotinib oder
 - Ozanimod oder
 - ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab)

Eine Zulassung für 16- und 17-Jährige besteht nur für die TNF- α -Antagonisten Infliximab (nur bei schwerer Colitis ulcerosa) und Adalimumab. Infliximab steht in unterschiedlichen Darreichungsformen zur Verfügung (intravenös und subkutan). Die Fachinformation der subkutanen Darreichungsform [19] führt das relevante Anwendungsgebiet ausschließlich für Erwachsene auf. Der pU stellt die Angaben für Infliximab getrennt für 2 Altersgruppen dar: für Erwachsene anhand der intravenösen und subkutanen Darreichungsform und für die Altersgruppe der 16- und 17-Jährigen anhand der intravenösen Darreichungsform. Für Adalimumab macht der pU ausschließlich für Erwachsene Angaben zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch, obwohl zusätzlich Angaben für die Altersgruppe der 16- und 17-Jährigen der Fachinformation zu entnehmen sind [20]. Diese unterscheiden sich zum Teil von denen der

Erwachsenen. Abweichungen zwischen den herangezogenen Angaben des pU und den Angaben in der Fachinformation für die Altersgruppe der 16- und 17-Jährigen werden in den entsprechenden Abschnitten beschrieben.

Zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch und zu den Kosten von Vedolizumab macht der pU jeweils Angaben für eine gemäß den Fachinformationen [21,22] mögliche intravenöse (i. v.) oder subkutane (s. c.) Verabreichung.

Zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch und zu den Kosten von Etrasimod und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapien macht der pU jeweils Angaben sowohl für das 1. Jahr (ggf. inkl. Induktionsphase) als auch je Folgejahr. In der vorliegenden Bewertung werden ausschließlich die Angaben je Folgejahr dargestellt und bewertet. Der Grund hierfür ist, dass den Fachinformationen keine maximale Behandlungsdauer zu entnehmen ist und somit von einer kontinuierlichen Therapie ausgegangen wird, in der die mit der Induktion verbundenen Kosten in den Folgejahren nicht anfallen. Der pU macht zusätzlich Angaben zu den Wirkstoffen Upadacitinib und Mirikizumab. Diese werden nicht bewertet, da Upadacitinib und Mirikizumab nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapien sind.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zu der Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [1,19-29].

Da in den Fachinformationen von Etrasimod sowie der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapien [1,19-29] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, legt der pU rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar.

Adalimumab wird bei Erwachsenen nach der Induktionsphase jede 2. Woche angewendet (jeweils 40 mg als subkutane Injektion) [20]. Laut Fachinformation können einige Patientinnen und Patienten, bei deren Behandlung mit 40 mg jede 2. Woche ein Wirkverlust auftritt, von einer Erhöhung der Dosierung auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede 2. Woche profitieren. Für Jugendliche mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg beträgt die Erhaltungsdosis 80 mg jede 2. Woche [20]. Der pU geht von 26,1 Behandlungen (2-wöchig) bis 52,1 Behandlungen (jede Woche) pro Jahr aus. Diese Spanne ist als Gesamtspanne über beide Altersgruppen hinweg (Erwachsene und 16- und 17-Jährige) in der Größenordnung plausibel.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Etrasimod und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Fachinformationen [1,19-29].

Der Verbrauch von Infliximab (i. v.) und Golimumab sowie Adalimumab (bei Jugendlichen zwischen 16 und 18 Jahren; siehe dazu auch nachfolgenden Abschnitt) richtet sich nach dem Körpergewicht [20,25,26]. Der pU legt für seine Berechnungen bei Erwachsenen das durchschnittliche Körpergewicht gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [30] zugrunde. Für Jugendliche zwischen 16 und 18 Jahren ermittelt der pU in Ermangelung eines Durchschnittsgewichts eine Spanne von 58,5 kg bis 70,3 kg gemäß der P50-Perzentile des Robert Koch-Instituts für das Körpergewicht von Mädchen im Alter von 16 Jahren bis Jungen im Alter von 17,5 Jahren [31]. Dies ist nachvollziehbar.

Die empfohlene Dosis von Adalimumab beträgt für Erwachsene nach der Induktionsphase 40 mg (subkutane Injektion) jede 2. Woche [20]. Laut Fachinformation können einige Patientinnen und Patienten von einer Erhöhung der Dosierung profitieren, siehe dazu Abschnitt II 2.1. Für Jugendliche mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg beträgt die Erhaltungsdosis 80 mg jede 2. Woche. Der pU legt einen Gesamtjahresverbrauch von 1044 mg bzw. 2084 mg zugrunde. Diese Spanne ist als Gesamtspanne über beide Altersgruppen hinweg (Erwachsene und 16- und 17-Jährige) in der Größenordnung plausibel.

Für Golimumab, Ustekinumab und Vedolizumab (i. v.) besteht laut Fachinformation bei einem unzureichenden oder nachlassenden Ansprechen die Möglichkeit, die Dosis bzw. die Dosisfrequenz zu erhöhen. Dies berücksichtigt der pU anhand einer Obergrenze zum Verbrauch. Für Tofacitinib beträgt die empfohlene Dosis gemäß Fachinformation [29] für die Erhaltungstherapie 2-mal täglich 5 mg, welche der pU als Untergrenze ansetzt. Als Obergrenze setzt der pU die Dosis von 2-mal täglich 10 mg an. Diese höhere Dosis kann für die Erhaltungstherapie gemäß Fachinformation [29] jedoch nur bei Patientinnen und Patienten ohne erhöhtes Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse und Malignome in Betracht gezogen werden, wenn das Ansprechen auf 2-mal täglich 5 mg Tofacitinib nachlässt und die Patientin bzw. der Patient auf andere Behandlungsoptionen für Colitis ulcerosa, z. B. eine Therapie mit TNF-Inhibitoren, nicht angesprochen hat. Darüber hinaus sollte eine Erhaltungstherapie mit 2-mal täglich 10 mg Tofacitinib gemäß Fachinformation so kurz wie möglich gehalten werden, denn es sollte die niedrigste wirksame Dosis für den Erhalt des Ansprechens gewählt werden [29]. Vor diesem Hintergrund ist die Obergrenze für den Regelfall nicht zu veranschlagen.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Etrasimod geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.04.2024, der erstmaligen Listung, wieder. Die Angaben des pU zu den Kosten von den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.01.2024 wieder.

Es ergeben sich für Adalimumab, Golimumab und Infliximab (i. v.) bei Veranschlagung eines Herstellerrabatts, der auf Basis des jeweiligen Festbetrags berechnet wurde, niedrigere Kosten als vom pU angegeben. Für Infliximab (i. v.) steht zudem eine etwas wirtschaftlichere Packungsgröße zur Verfügung.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU veranschlagt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Folgejahren für Etrasimod, Filgotinib, Ozanimod und Vedolizumab (s. c.). Dies ist lediglich für Ozanimod nachvollziehbar und plausibel.

Für Adalimumab, Golimumab, Infliximab (i. v. und s. c.), Tofacitinib, Ustekinumab und Vedolizumab i. v. gibt der pU Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Folgejahre an. Insgesamt berücksichtigt der pU jedoch nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Folgejahre.

Die vom pU nicht berücksichtigten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen werden im Folgenden näher ausgeführt.

- Für Etrasimod und Tofacitinib fallen gemäß Fachinformation [1,29] beispielsweise die Kontrolluntersuchungen verschiedener Blutwerte an.
- Für alle Wirkstoffe außer Etrasimod und Ozanimod ist laut Fachinformation [19-22,24-29] während der Behandlung die Überwachung auf Infektionen erforderlich, größtenteils einschließlich Tuberkulose. Bei Filgotinib ist zudem eine Untersuchung auf die Entwicklung einer viralen Hepatitis während der Behandlung [24] notwendig.

Für die i. v.-Gaben von Infliximab [25] und Vedolizumab [22] setzt der pU jeweils Kosten für eine Zusatzpauschale für die ambulante Beobachtung und Betreuung in einer Dauer von ≥ 2 Stunden (Gebührenordnungsposition [GOP] 01510 gemäß dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab [EBM]) an. Dies ist gemäß den Angaben in den Fachinformationen nachvollziehbar und plausibel.

Der pU berücksichtigt für Infliximab (i. v.) und Vedolizumab (i. v.) ebenso Kosten für die parenterale Zubereitung von monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe. Dafür setzt der pU Kosten in Höhe von 100 € je Zubereitung für die vom ihm herangezogenen Präparate an. Die Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [32,33].

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Etrasimod Arzneimittelkosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 14 696,50 €. Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für

zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an (diverse Kontrolluntersuchungen), die der pU nicht veranschlagt.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

Für Filgotinib, Ozanimod und Vedolizumab (s. c.) beinhalten die angegebenen Jahrestherapiekosten ausschließlich Arzneimittelkosten. Diese sind plausibel. Für Filgotinib und Vedolizumab (s. c.) fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

Für Adalimumab, Golimumab und Infliximab (i. v.) beinhalten die angegebenen Jahrestherapiekosten Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Jahrestherapiekosten von Infliximab (i. v.) bestehen zusätzlich aus Kosten gemäß Hilfstaxe. Der pU veranschlagt für Adalimumab, Golimumab und Infliximab (i. v.) keinen Herstellerrabatt, der auf Basis des jeweiligen Festbetrags berechnet wird. Für Infliximab (i. v.) steht eine etwas wirtschaftlichere Packungsgröße zur Verfügung. Es fallen Kosten für weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe bei Infliximab (i. v.) können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen.

Für Infliximab (s. c.), Tofacitinib, Ustekinumab und Vedolizumab (i. v.) beinhalten die angegebenen Jahrestherapiekosten Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel, wobei für Tofacitinib die Obergrenze für den Regelfall nicht zu veranschlagen ist. Es fallen Kosten für weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Jahrestherapiekosten von Vedolizumab (i. v.) bestehen zusätzlich aus Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in € ^a	Jahres-therapie-kosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Etrasimod	Erwachsene und Jugendliche 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 (Fragestellung 1 und 2)	14 696,50	0	0	14 696,50	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an (diverse Kontrolluntersuchungen), die der pU nicht veranschlagt.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zweckmäßige Vergleichstherapie^b						
ein TNF- α -Antagonist	Erwachsene und Jugendliche 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 (Fragestellung 1 und 2)					
Adalimumab (Erwachsene sowie 16- und 17-Jährige)		12 415,21–24 830,43	105,61	0	12 520,82–24 936,04	Der pU veranschlagt für Adalimumab, Golimumab und Infliximab (i. v.) keinen Herstellerrabatt, der auf Basis des jeweiligen Festbetrags berechnet wurde. Für Infliximab (i. v.) steht eine geringfügig wirtschaftlichere Packungsgröße zur Verfügung. Es fallen Kosten für weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe bei Infliximab (i. v.) können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen.
Golimumab ^c (Erwachsene)		11 314,83–20 893,82	105,61	0	11 420,44–20 999,43	
Infliximab (Erwachsene)		i. v.: 18 229,34 s. c.: 16 879,25	i. v.: 449,27 s. c.: 105,61	i. v.: 650,00 s. c.: 0	i. v.: 19 328,60 s. c.: 16 984,86	
Infliximab ^d (16- und 17-Jährige)		i. v.: 13 730,26–18 229,34	i. v.: 449,27	i. v.: 650,00	i. v.: 14 829,52–19 328,60	Für Infliximab (s. c.) sind die Arzneimittelkosten plausibel. Es fallen Kosten für weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
Ozanimod (Erwachsene)		19 301,94	0	0	19 301,94 ^e	Die Angaben sind plausibel.
Ustekinumab ^c (Erwachsene)		23 844,89–35 767,33	105,61	0	23 950,50–35 872,94	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Vedolizumab ^c (Erwachsene)	siehe oben	i. v.: 15 107,42– 30 214,83	i. v.: 343,66– 687,31	i. v.: 650,00– 1300,00	i. v.: 16 101,07– 32 202,14	Die Arzneimittelkosten von Vedolizumab (i. v.) sind plausibel. Es fallen Kosten für weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen. Für Vedolizumab (s. c.) sind die Arzneimittelkosten plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
		s. c.: 14 986,55	s. c.: 0	s. c.: 0	s. c.: 14 986,55	
Filgotinib (Erwachsene)	Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit	11 661,26	0	0	11 661,26	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
Tofacitinib (Erwachsene)	mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder dieses nicht vertragen (Fragestellung 2)	11 720,23– 23 217,33	105,61	0	11 825,84– 23 322,94	Die Arzneimittelkosten sind plausibel, wobei die Obergrenze für den Regelfall nicht zu veranschlagen ist. Es fallen Kosten für weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an (diverse Kontrolluntersuchungen), die der pU nicht veranschlagt.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxen) in € ^a	Jahres-therapie-kosten in € ^a	Kommentar
<p>a. Angaben des pU (sofern nicht anders angegeben)</p> <p>b. Eine Zulassung für 16- und 17-Jährige besteht nur für die TNF-α-Antagonisten Infliximab (nur bei schwerer Colitis ulcerosa) und Adalimumab.</p> <p>c. Für Golimumab, Ustekinumab und Vedolizumab (i. v.) besteht laut Fachinformation bei einem unzureichenden oder nachlassenden Ansprechen die Möglichkeit, die Dosis bzw. die Dosisfrequenz zu erhöhen. Dies berücksichtigt der pU anhand einer Obergrenze zum Verbrauch.</p> <p>d. Infliximab ist für 16- und 17-Jährige nur in der intravenösen Darreichungsform und nur bei schwerer Colitis ulcerosa zugelassen.</p> <p>e. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU zu Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten für sonstige GKV-Leistungen</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; i. v.: intravenös; pU: pharmazeutischer Unternehmer; s. c.: subkutan; TNF: Tumornekrosefaktor</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

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

Der pU geht von einer überwiegend ambulanten Versorgung mit Etrasimod aus.

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Pfizer Europe. Velsipity 2mg Filmtabletten. 2024.
2. Hein R, Schubert I. V30: Schätzung der Prävalenz von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa in Deutschland auf Basis von GKV-Daten. 2012.
3. Mueller S, Khalid M, Patel H et al. 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.
<https://doi.org/10.1093/ecco-icc/ijab076.782>.
4. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschland zum 31.12.2022 nach Altersjahren. 2023.
5. Pfizer Pharma. Tofacitinib (XELJANZ): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 3B [online]. 2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2552/2018-08-14_Modul3B_Tofacitinib.pdf.
6. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln [online]. 2023. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2023Bund_August_2023.pdf.
7. Holstiege J, Klimke K, Akmatov MK et al. Bundesweite Verordnungstrends biologischer Arzneimittel bei häufigen Autoimmunerkrankungen, 2012 bis 2018 [online]. 2021. URL: https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/117/VA_21-03_Bericht_Biologika_V2-2021-05-12.pdf.
8. Stallmach A, Häuser W, L'Hoest H, Marschall U. Die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa: Herausforderungen an die Versorgung. 2012.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tofacitinib (Colitis ulcerosa) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2018 [Zugriff: 26.06.2024]. URL: https://www.iqwig.de/download/a18-52_tofacitinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Mirikizumab (Colitis Ulcerosa); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 16.10.2023]. URL: <https://doi.org/10.60584/A23-73>.

11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Filgotinib (Colitis ulcerosa) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-155_filgotinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v2-0.pdf.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ozanimod (Colitis ulcerosa) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-166_ozanimod_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v2-0.pdf.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Upadacitinib (Colitis ulcerosa) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-91_upadacitinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Tofacitinib (neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa) [online]. 2019 [Zugriff: 04.06.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5587/2019-02-21_AM-RL-XII_Tofacitinib_D-374_TrG.pdf.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 [online]. 2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8514/2022-05-19_AM-RL-XII_Filgotinib_D-743_TrG.pdf.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Ozanimod (Neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa) [online]. 2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8572/2022-06-16_AM-RL-XII_Ozanimod_D-769_TrG.pdf.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) [online]. 2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9270/2023-02-16_AM-RL-XII_Upadacitinib-Colitis-ulcerosa_D-848_TrG.pdf.

18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Mirikizumab (Colitis ulcerosa, vorbehandelt) [online]. 2024 [Zugriff: 04.06.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10144/2024-01-18_AM-RL-XII_Mirikizumab_D-950_TrG.pdf.
19. Celltrion Healthcare Hungary. Remsima 120 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Remsima 120 mg Injektionslösung im Fertigpen [online]. 2023. URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/1d51cac6-e528-4c06-9c2b-33203b739315.pdf>.
20. AbbVie Deutschland. Humira 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze Humira 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen [online]. 2021. URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/dfae6c73-f83e-45b6-a9de-5858c123e449.pdf>.
21. Takeda Pharma. ENTYVIO 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2022. URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/77003511-2e20-40b9-aa3c-5a9857c6a195.pdf>.
22. Takeda Pharma. ENTYVIO 108 mg Injektionslösung [online]. 2023. URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/c8540096-75e2-4930-bd73-5fd7246a193c.pdf>.
23. Bristol-Myers Squibb Pharma. Zeposia Hartkapseln [online]. 2023. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/023003>.
24. Galapagos Biopharma Germany. Jyseleca Filmtabletten [online]. 2024. URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/651c0169-1483-456c-892f-af2c931231a9.pdf>.
25. Janssen Biologics. REMICADE 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2023. URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/a439a68f-1b22-45aa-8a75-3850cf5116df.pdf>.
26. Janssen Biologics. Simponi 50 mg Injektionslösung Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze. 2023. URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/82077920-3dc9-4b57-a752-7d399144d25e.pdf>.

27. Janssen-Cilag International. STELARA 130 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2023. URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/971407fd-75b7-4f11-abb1-89b4eefdb69d.pdf>.
28. Janssen-Cilag International. STELARA 45 mg/90 mg Injektionslösung [online]. 2023. URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/273b1cd1-5c95-45ec-85fd-52afffc740a.pdf>.
29. Pfizer. XELJANZ 5 mg/ 10 mg Filmtabletten [online]. 2023 [Zugriff: 27.05.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
30. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit: Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen [online]. 2021. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse- insgesamt.html>.
31. Neuhauser H, Schienkiewitz A, Schaffrath Rosario A et al. Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS). 2013.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Relugolix (Prostatakarzinom, fortgeschritten, hormonsensitiv) [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06_AM-RL-XII_Relugolix_D-873_TrG.pdf.
33. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2022 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf.