

Risankizumab (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 11th, 12th, and 13th segments from the left.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A24-84

Version: 1.0

Stand: 18.11.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1882

DOI: 10.60584/A24-84

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

20.08.2024

Interne Projektnummer

A24-84

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A24-84>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 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. Risankizumab (Colitis ulcerosa); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-84>.

Schlagwörter

Risankizumab, Colitis Ulcerosa, Nutzenbewertung

Keywords

Risankizumab, 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

- Selver Altin
- Nadia Abu Rajab
- Ulrich Grouven
- Simone Heß
- Lisa Junge
- Stefan Kobza
- Sabine Ostlender
- Daniela Preukschat

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

Risankizumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Risankizumab wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.

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 Risankizumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 20.08.2024 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	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ 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	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ 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 Risankizumab	I.6
Tabelle 3: Risankizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.8
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Risankizumab	I.9
Tabelle 5: Risankizumab – 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 Risankizumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 20.08.2024 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Risankizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Risankizumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa ^b		
1	Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab ^c) oder Vedolizumab oder Ustekinumab oder Ozanimod
2	Patientinnen und Patienten, die auf ein Biologikum ^d unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder Filgotinib oder Ozanimod oder ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab ^c) ^e
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Es wird davon ausgegangen, dass Risankizumab 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, für die weiterhin eine medikamentöse Therapie infrage kommt, 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. Sofern Infliximab eingesetzt wird, sollte es ggf. in Kombinationstherapie mit einem Thiopurin eingesetzt werden.</p> <p>d. Der G-BA benennt als Biologikum TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor.</p> <p>e. 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>		

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in beiden Fragestellungen. Der pU gibt an, auf eine separate Darstellung der Fragestellungen 1 und 2 zu verzichten, da er keine Evidenz für einen direkten Vergleich von Risankizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Die vorliegende Nutzenbewertung wird entsprechend der Festlegung des G-BA getrennt für die 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 für beide Fragestellungen keine relevante Studie zum direkten Vergleich von

Risankizumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Mangels direkt vergleichender Studien stellt der pU im Dossier Ergebnisse aus einzelnen Substudien der Zulassungsstudien INSPIRE (M16-067) und COMMAND (M16-066) zur Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Risankizumab dar.

In Übereinstimmung mit dem pU eignen sich die Studien INSPIRE und COMMAND nicht für die Nutzenbewertung von Risankizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Induktionsstudie INSPIRE und die Erhaltungsstudie COMMAND sind Studien zum Vergleich von Risankizumab mit Placebo. Somit wurde für Patientinnen und Patienten unter Behandlung mit Placebo keine aktive Therapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie umgesetzt.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich für beide Fragestellungen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Risankizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für beide Fragestellungen jeweils nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Risankizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa ^b			
1	Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab ^c) oder Vedolizumab oder Ustekinumab oder Ozanimod	Zusatznutzen nicht belegt
2	Patientinnen und Patienten, die auf ein Biologikum ^d unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder Filgotinib oder Ozanimod oder ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab ^c) ^e	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Es wird davon ausgegangen, dass Risankizumab 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, für die weiterhin eine medikamentöse Therapie infrage kommt, 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. Sofern Infliximab eingesetzt wird, sollte es ggf. in Kombinationstherapie mit einem Thiopurin eingesetzt werden.</p> <p>d. Der G-BA benennt als Biologikum TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor.</p> <p>e. 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 Risankizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

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

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Risankizumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa ^b		
1	Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab ^c) oder Vedolizumab oder Ustekinumab oder Ozanimod
2	Patientinnen und Patienten, die auf ein Biologikum ^d unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder Filgotinib oder Ozanimod oder ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab ^c) ^e
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Es wird davon ausgegangen, dass Risankizumab 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, für die weiterhin eine medikamentöse Therapie infrage kommt, 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. Sofern Infliximab eingesetzt wird, sollte es ggf. in Kombinationstherapie mit einem Thiopurin eingesetzt werden.</p> <p>d. Der G-BA benennt als Biologikum TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor.</p> <p>e. 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>		

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in beiden Fragestellungen. Der pU gibt an, auf eine separate Darstellung der Fragestellungen 1 und 2 zu verzichten, da er keine Evidenz für einen direkten Vergleich von Risankizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Die vorliegende Nutzenbewertung wird

entsprechend der Festlegung des G-BA getrennt für die 2 Fragestellungen gegenüber der jeweils vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Da für keine der beiden vom G-BA benannten Fragestellungen geeignete 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 weicht von den Einschlusskriterien des pU ab, der eine Mindeststudiendauer von 52 Wochen festlegt.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Risankizumab (Stand zum 03.06.2024)
- bibliografische Recherche zu Risankizumab (letzte Suche am 03.06.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Risankizumab (letzte Suche am 03.06.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Risankizumab (letzte Suche am 05.09.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde in Übereinstimmung mit dem pU für beide Fragestellungen keine relevante Studie zum direkten Vergleich von Risankizumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Mangels direkt vergleichender Studien stellt der pU im Dossier Ergebnisse aus einzelnen Substudien der Zulassungsstudien INSPIRE (M16-067) [2] und COMMAND (M16-066) [2] zur Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Risankizumab dar. Einen Zusatznutzen beansprucht der pU nicht.

Die Induktionsstudie INSPIRE und die Erhaltungsstudie COMMAND sind Studien zum Vergleich von Risankizumab mit Placebo. In Modul 4 A stellt der pU für die Studie INSPIRE die Ergebnisse der Substudie 2 zu Woche 12 (sogenannte Induktionsperiode 1) und für die Studie COMMAND die Ergebnisse der Substudie 1 zu Woche 52 dar. Gemäß Studienprotokoll war jeweils der Einsatz fast aller in der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA genannten Wirkstoffe / Wirkstoffklassen verboten. Nur Ozanimod wurde nicht explizit als verbotene Begleitmedikation in den jeweiligen Studienprotokollen aufgeführt. Im Verlauf der Studien INSPIRE und COMMAND wurde jedoch keine Patientin bzw. kein Patient mit Ozanimod behandelt. Somit wurde für Patientinnen und Patienten unter Behandlung mit Placebo keine aktive Therapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Tabelle 4) umgesetzt. In Übereinstimmung mit der Einschätzung des pU sind somit beide Studien nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Risankizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Risankizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für beide Fragestellungen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Risankizumab 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 Risankizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Risankizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa ^b			
1	Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab ^c) oder Vedolizumab oder Ustekinumab oder Ozanimod	Zusatznutzen nicht belegt
2	Patientinnen und Patienten, die auf ein Biologikum ^d unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder Filgotinib oder Ozanimod oder ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab ^c) ^e	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Es wird davon ausgegangen, dass Risankizumab 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, für die weiterhin eine medikamentöse Therapie infrage kommt, 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. Sofern Infliximab eingesetzt wird, sollte es ggf. in Kombinationstherapie mit einem Thiopurin eingesetzt werden.</p> <p>d. Der G-BA benennt als Biologikum TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor.</p> <p>e. 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.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Louis E, Schreiber S, Panaccione R et al. Risankizumab for Ulcerative Colitis: Two Randomized Clinical Trials. JAMA 2024; 332(11): 881-897.
<https://doi.org/10.1001/jama.2024.12414>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Risankizumab

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

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

Suchstrategie
(ulcerative colitis) [Condition/disease] AND (risankizumab OR BI-655066 OR ABBV-066) [Other terms]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

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

Suchstrategie
(ulcerative colitis) AND (risankizumab* OR BI655066 OR (BI 655066) OR BI-655066 OR ABBV066 OR (ABBV 066) OR ABBV-066)

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 (gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation [FI])

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

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

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

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

Bei älteren Patienten und übergewichtigen Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der FI). Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen zu Patienten ≥ 65 Jahren vor.

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

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

Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der FI)

Gegenanzeigen für die Anwendung von Risankizumab sind Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile sowie klinisch relevante aktive Infektionen (z. B. aktive Tuberkulose [TB], siehe Abschnitt 4.4 der FI).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (gemäß Abschnitt 4.4 der FI)

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sind in Abschnitt 4.4 der FI detailliert beschrieben und betreffen Rückverfolgbarkeit, Infektionen, TB, Impfungen, Überempfindlichkeit sowie sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung.

Risankizumab kann das Infektionsrisiko erhöhen. Bei Patienten mit einer chronischen Infektion, einer rezidivierenden Infektion in der Anamnese oder mit bekannten Risikofaktoren für eine Infektion sollte Risankizumab mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit einer klinisch relevanten aktiven Infektion sollte die Behandlung mit Risankizumab nicht eingeleitet werden, bis die Infektion abgeklungen ist oder angemessen behandelt wird. Mit Risankizumab behandelte Patienten sind anzuweisen, ärztlichen Rat einzuholen, wenn Anzeichen oder Symptome einer klinisch bedeutsamen chronischen oder akuten Infektion auftreten. Wenn ein Patient eine solche Infektion entwickelt oder auf eine Standardtherapie für die Infektion nicht anspricht, ist der Patient engmaschig zu überwachen und Risankizumab sollte bis zum Abklingen der Infektion nicht verabreicht werden.

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (gemäß Abschnitt 4.5 der FI)

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

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (gemäß Abschnitt 4.6 der FI)

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für mindestens 21 Wochen nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Als Vorsichtsmaßnahme sollte eine Anwendung von Risankizumab während der Schwangerschaft vermieden werden.

Es ist nicht bekannt, ob Risankizumab in die Muttermilch übergeht. Da humane Immunglobuline bekanntermaßen in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch übergehen (kurz danach nur noch in geringer Konzentration), kann ein Risiko für den gestillten Säugling während dieses kurzen Zeitraums nicht ausgeschlossen werden.

Die Wirkung von Risankizumab auf die Fertilität des Menschen wurde nicht untersucht.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (gemäß Abschnitt 4.7 der FI)

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

Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der FI)

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

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.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.9
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.11
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.11
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.12
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.13
II 2.1 Behandlungsdauer	II.14
II 2.2 Verbrauch.....	II.14
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.15
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.15
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.16
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.17
II 2.7 Versorgungsanteile	II.20
II 3 Literatur.....	II.21

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.12
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.17

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
DADB	Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
i. v.	intravenös
JAK	Januskinase
pU	pharmazeutischer Unternehmer
s. c.	subkutan
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 Risankizumab [1] als erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.

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

- Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen (Fragestellung 1)
- Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (Tumornekrosefaktor[TNF]- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen (Fragestellung 2)

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

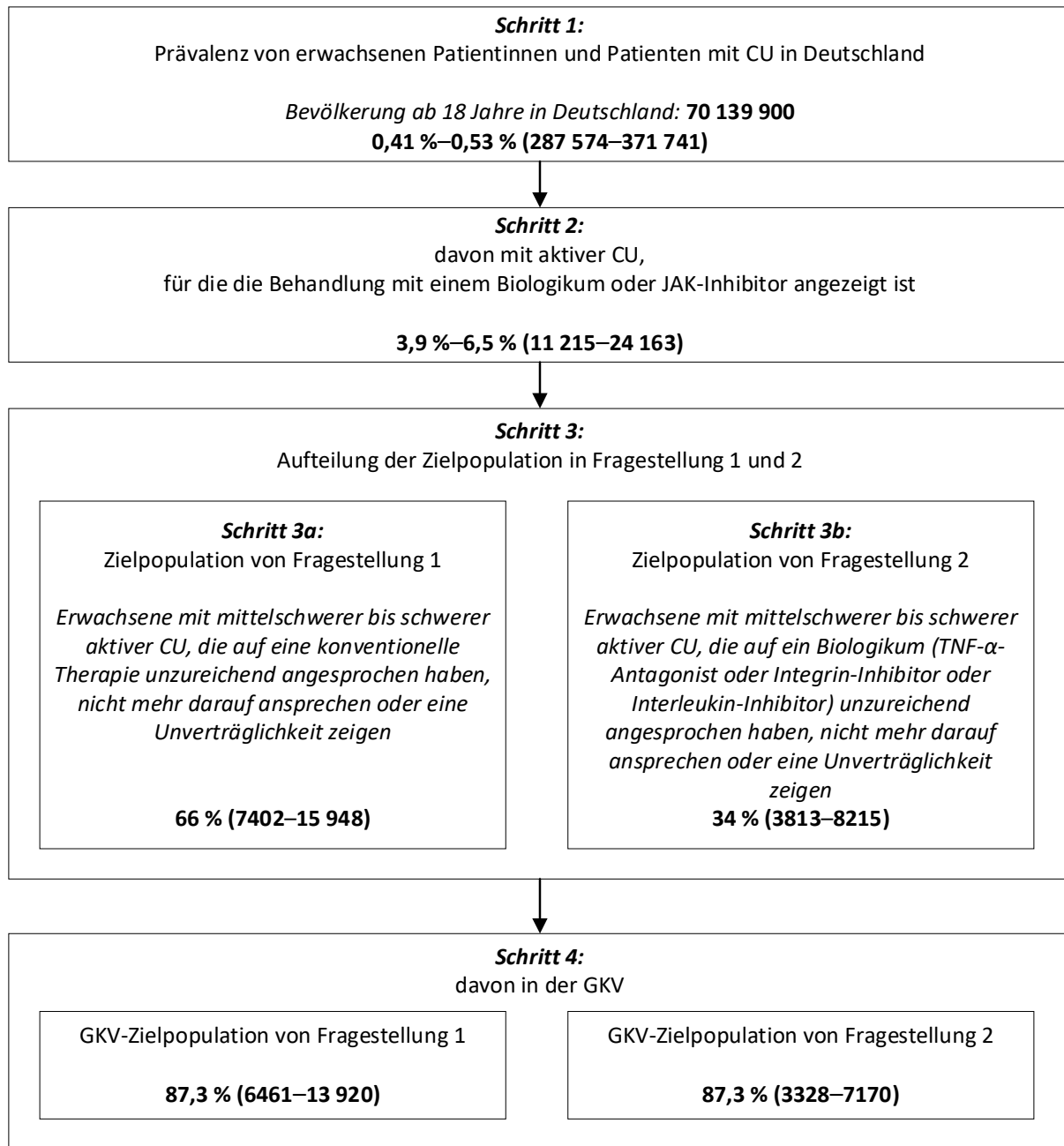
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass die im Krankheitsverlauf zunehmende Symptomatik und ausgeprägte physische und psychische Belastung in Kombination mit einer verminderten Lebensqualität zu einem hohen therapeutischen Bedarf in dieser Indikation führen, der nicht von allen der bisher verfügbaren Behandlungsoptionen ausreichend adressiert wird.

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 an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern
CU: Colitis ulcerosa; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; JAK: Januskinase; 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 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Colitis ulcerosa in Deutschland

Der pU verwendet für die Anteilsermittlung der Patientinnen und Patienten mit Colitis ulcerosa die bereits in der Nutzenbewertung zu Filgotinib aus dem Jahr 2021 im gleichen

Anwendungsgebiet [2,3] herangezogenen und dort beschriebenen Publikationen mit Analysen von GKV-Routinedaten von Hein et al. [4] mit einer 1-Jahres-Periodenprävalenz von 0,41 % für das Jahr 2010 und von Müller et al. [5] mit einer Punktprävalenz von 0,53 % für das Jahr 2019.

Anhand der vom Statistischen Bundesamt zum Stichtag 31.12.2024 in der Variante G2-L2-W2 (moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos) je Altersjahr für Deutschland vorausgerechneten Anzahl an Einwohnern berechnet der pU eine Anzahl von 70 139 900 erwachsenen Einwohnern [6]. Anschließend multipliziert er diese mit den zuvor ermittelten Prävalenzraten und berechnet so eine Spanne von 287 574 bis 371 741 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Colitis ulcerosa in Deutschland.

Schritt 2: erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Colitis ulcerosa, für die eine Behandlung mit einem Biologikum oder JAK-Inhibitor angezeigt ist

Der pU operationalisiert Patientinnen und Patienten mit aktiver Colitis ulcerosa, für die eine Behandlung mit einem Biologikum angezeigt ist, als Patientinnen und Patienten, die bereits ein Biologikum oder einen Januskinase(JAK)-Inhibitor erhalten. Auch in diesem Schritt stützt er sich analog zu Schritt 1 auf die in der Nutzenbewertung zu Filgotinib aus dem Jahr 2021 im gleichen Anwendungsgebiet [2,3] herangezogenen und dort beschriebenen Quellen.

Als Untergrenze dient dem pU die Angabe aus dem Arzneimittelreport 2016 der Barmer GEK [7]. Darin wird beschrieben, dass ein Anteil von 3,9 % der dort einbezogenen an Colitis ulcerosa erkrankten Patientinnen und Patienten aus der Studienpopulation im Alter von ≥ 20 Jahren eine Biologika-Therapie erhielten. Für die Obergrenze verwendet der pU die herangezogene Analyse von Müller et al. [5]. Daraus ist zu entnehmen, dass ein Anteil von 6,5 % der ambulant und stationär behandelten Patientinnen und Patienten eine Therapie mit den Biologika Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Vedolizumab oder dem JAK-Inhibitor Tofacitinib erhalten hatten.

Der pU multipliziert die Anteilsspanne mit den in Schritt 1 ermittelten Patientenzahlen und berechnet eine Anzahl von 11 215 bis 24 163 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver Colitis ulcerosa, für die die Behandlung mit einem Biologikum oder JAK-Inhibitor angezeigt ist.

Schritt 3: Aufteilung der Zielpopulation in Fragestellung 1 und 2

Für die Aufteilung der beiden Fragestellungen greift der pU auf das Dossier zu Tofacitinib [8] 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 7402 bis 15 948 Patientinnen und Patienten für Fragestellung 1 (Schritt 3a) und 3813 bis 8215 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 87,3 % [9,10] ermittelt der pU für Fragestellung 1 eine Anzahl von 6461 bis 13 920 und für Fragestellung 2 eine Anzahl von 3328 bis 7170 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt ist die Angabe der Anzahl in der GKV-Zielpopulation summiert über beide Fragestellungen (9789 bis 21 090 Patientinnen und Patienten) unterschätzt und aufgeteilt auf die Fragestellungen unsicher. Die ausschlaggebenden Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 1: Prävalenz von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Colitis ulcerosa in Deutschland

Für die Untergrenze legt der pU eine Publikation von Hein et al. (2014) [4] zugrunde, die auf Daten aus dem Jahr 2010 basieren und damit nur eingeschränkt auf die heutige Situation zu übertragen ist. Bei der vom pU für die Obergrenze verwendeten Routinedatenanalyse von Müller et al. [5] liegt hingegen nur ein Abstract vor, in dem beispielsweise Informationen zur Größe und Altersstruktur der Grundgesamtheit fehlen.

Die vom pU zugrunde gelegte Prävalenz stellt im Abgleich mit aktuelleren Daten eine Unterschätzung dar. Einer Publikation von Dignass et al. [11] kann eine Prävalenz von 330 768 erwachsenen Patientinnen und Patienten in der GKV für das Jahr 2022 entnommen werden (Angabe des pU für das Jahr 2024: 287 574 bis 371 741 ohne Anwendung eines GKV-Anteils; mit Anwendung eines GKV-Anteils von 87,3 %: 251 052 bis 324 530 [eigene Berechnung]). Die Angabe von Dignass et al. [11] basiert auf einer retrospektiven Analyse der Deutschen Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung (DADB), die jene Versicherte als prävalent und damit an Colitis ulcerosa erkrankt erfasst hat, bei denen innerhalb 1 Kalenderjahres

- mindestens 1 gesicherte ambulante oder stationäre Nebendiagnose in mindestens 2 Quartalen oder
- 1 stationäre Hauptdiagnose

über die Codierung K51.- (Colitis ulcerosa) gemäß Internationaler statistischer Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) vorlag.

Zu Schritt 2: erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Colitis ulcerosa, für die eine Behandlung mit einem Biologikum oder einem JAK-Inhibitor angezeigt ist

Die Unsicherheit zu den Anteilswerten (3,9 % bis 6,5 %) wurde in der damaligen Dossierbewertung adressiert [3]. Zudem wurde in der Dossierbewertung zu Mirikizumab aus dem Jahr 2023 [12] darauf hingewiesen, dass der Anteilswert für diesen Schritt insgesamt näher bei 8,8 % zu erwarten ist. Für diese Einschätzung wurde eine Publikation von Holstiege et al. [13] herangezogen, in welcher 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 wurde. In der Analyse von Holstiege et al. [13] 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 [8] 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 ein 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 im Vergleich zu bisherigen Verfahren

In dem vorliegenden zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen bislang 5 Verfahren vor: Tofacitinib aus dem Jahr 2018 [14], Filgotinib und Ozanimod aus dem Jahr 2021 [3,15], Upadacitinib aus dem Jahr 2022 [16] sowie Mirikizumab aus dem Jahr 2023 [12]. Zusätzlich liegt das Verfahren zu Etrasimod aus dem Jahr 2024 für Patientinnen und Patienten ab 16 Jahren vor [17]. 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 [14]. 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) [18] wurden in den Beschlüssen der darauffolgenden Verfahren zu Filgotinib, Ozanimod, Upadacitinib sowie Mirikizumab [19-22] ebenfalls herangezogen. Im Beschluss zu Etrasimod wurde hingegen eine Anzahl von ca. 19 200 Patientinnen und Patienten für Fragestellung 1 sowie ca. 9900 Patientinnen und Patienten für Fragestellung 2 zugrunde gelegt [23]. Zwar wurden diese Zahlen für Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 16 Jahren angegeben, jedoch bezieht sich die Herleitung auf Erwachsene, sodass diese Patientenzahlen direkt mit den vom pU vorgelegten Patientenzahlen verglichen werden können.

Im Beschluss zu Etrasimod [23] wurde eine Prävalenz von 330 768 erwachsenen Patientinnen und Patienten in der GKV und eine Biologika-Verordnungsprävalenz von 8,8 % veranschlagt (siehe Bewertung zu den Schritten 1 und 2). Insgesamt stellen die Patientenzahlen im Beschluss zu Etrasimod eine bessere Schätzung dar als die vom pU angegebenen Patientenzahlen. Auch hier ist für Fragestellung 1 darauf hinzuweisen, dass durch die vorgenommene Operationalisierung Patientinnen und Patienten unberücksichtigt bleiben, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, jedoch (noch) nicht auf ein Biologikum umgestellt wurden. Eine weitere Unsicherheit besteht dadurch, dass die Publikation von Dignass et al. [11] noch kein Peer-Review durchlaufen hat.

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. Er stützt sich hierbei auf berichtete Prävalenzraten einer Kassendatenauswertung der Barmer GEK [24] für die Jahre 2008 (304/100 000 Versicherte) und 2010 (327/100 000 Versicherte). Laut pU ergibt sich hieraus eine durchschnittliche jährliche Steigerungsrate von 3,8 %. Darüber hinaus geht der pU von einer gleich bleibenden Inzidenzrate aus.

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 ^a	Kommentar
Risankizumab	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen, davon	9789–21 090	Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten ist für die gesamte GKV-Zielpopulation unterschätzt und je Fragestellung mit Unsicherheit behaftet. Aus methodischer Sicht stellen die Angaben des pU keine besseren Schätzungen dar als die zuletzt in dem Beschluss zu Etrasimod [25] angegebenen Patientenzahlen (Fragestellung 1: ca. 19 200 Patientinnen und Patienten; Fragestellung 2: ca. 9900 Patientinnen und Patienten).
	Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	6461–13 920	
	Patientinnen und Patienten, die auf ein Biologikum ^b unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	3328–7170	
<p>a. Angaben des pU b. 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 mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen:
 - ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab) oder
 - Vedolizumab oder
 - Ustekinumab oder
 - Ozanimod
- Fragestellung 2: Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis Ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen:
 - Vedolizumab oder
 - Tofacitinib oder
 - Ustekinumab oder
 - Filgotinib oder
 - Ozanimod oder
 - ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab)

Der pU bezieht sich bei der Berechnung der Arzneimittelkosten ausschließlich auf die anfallenden Kosten im Rahmen der jeweiligen Erhaltungstherapie, da die Colitis ulcerosa eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf darstellt. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar.

Zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch und zu den Kosten von Vedolizumab macht der pU Angaben für eine gemäß der Fachinformation mögliche intravenöse (i. v.) [26] und subkutane (s. c.) [27] Verabreichung. Zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch und zu den Kosten von Infliximab macht der pU Angaben für die i. v. Gabe [28]. Eine s. c. Darreichungsform [29] ist, wie der pU auch anmerkt, ebenfalls verfügbar. Für sie ergeben sich abweichende Kosten.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zu der Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [1,26-28,30-35].

Da in den Fachinformationen von Risankizumab sowie den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapien [1,26-28,30-35] 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.

Für Adalimumab, Ustekinumab und Vedolizumab (i. v.) besteht laut Fachinformation [26,30,33] bei Wirkverlust oder unzureichendem Ansprechen die Möglichkeit, die Dosisfrequenz zu erhöhen. Dies berücksichtigt der pU anhand einer Obergrenze zur Behandlungsdauer.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Risankizumab und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Fachinformationen [1,26-28,30-35].

Der Verbrauch von Infliximab (i. v.) und Golimumab richtet sich gemäß den Fachinformationen [28,31] nach dem Körpergewicht. Zur Berechnung des Verbrauches legt der pU das durchschnittliche Körpergewicht von Erwachsenen von 77,7 kg gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [36] zugrunde.

Für Risankizumab, Golimumab, Adalimumab, Ustekinumab und Vedolizumab (i. v.) besteht laut Fachinformation bei einem unzureichenden oder nachlassenden Ansprechen die Möglichkeit, die Dosisfrequenz (betrifft Adalimumab, Ustekinumab und Vedolizumab [i. v.], siehe Abschnitt II 2.1) bzw. die Dosis (betrifft Risankizumab und Golimumab) zu erhöhen [1,26,30,31,33]. Dies berücksichtigt der pU anhand einer Obergrenze zum Verbrauch. Für Tofacitinib beträgt die empfohlene Dosis gemäß Fachinformation [35] 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 [35] 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 [35]. 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 Risankizumab mit einer Dosis von 180 mg Injektionslösung in einer Patrone geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.08.2024, der erstmaligen Listung, wieder. Die Angaben des pU zu den Kosten von Risankizumab mit einer Dosis von 360 mg Injektionslösung in einer Patrone sowie die Kosten der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.06.2024 wieder.

Für Infliximab (i. v.) veranschlagt der pU trotz Verfügbarkeit eines Bioidenticals keinen Herstellerrabatt, der auf Basis Festbetrages berechnet wurde. Hierdurch ergeben sich niedrigere Kosten als vom pU angegeben.

Für Risankizumab ergibt sich trotz einer Spanne des Verbrauchs (180 mg bzw. 360 mg pro Gabe) keine Spanne der Kosten, da sie für beide Dosen identisch sind.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind teilweise auf Basis der Fachinformationen nachvollziehbar [1,26-28,30-35]. Abweichungen werden im Folgenden beschrieben.

- Der pU setzt für sämtliche Wirkstoffe – mit Ausnahme von Ozanimod – Kosten für die Testung einer Tuberkuloseinfektion an, die 1-malig vor Behandlungsbeginn anfallen. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können für diese Wirkstoffe abweichen, wenn ausschließlich die während der Erhaltungstherapie entstehenden Kosten betrachtet werden und berücksichtigt wird, dass ein Teil der Leistungen (Überwachung auf Infektionen) auch während der Therapie – statt nur 1-malig (siehe oben) – anfallen kann [1,26-28,30,31,33-35].
- Werden ausschließlich die während der Erhaltungstherapie entstehenden Kosten betrachtet, so fallen für Ozanimod keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in den Folgejahren an.
- Für Tofacitinib fallen gemäß Fachinformation [35] beispielsweise die Kontrolluntersuchungen verschiedener Blutwerte an, die der pU nicht veranschlagt.

Für die i. v.-Gaben von Infliximab [28] und Vedolizumab [26] setzt der pU jeweils Kosten für eine Zusatzpauschale für die ambulante Beobachtung und Betreuung in einer Dauer von ≥ 2

Stunden (Gebührenordnungsposition 01510 gemäß dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab) 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 [25,37].

II 2.5 Jahrestherapiekosten

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

Der pU ermittelt für Risankizumab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 19 190,36 €. Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien bestehen mit Ausnahme von Infliximab (i. v.) und Vedolizumab (i. v.) aus Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten von Infliximab (i. v.) und Vedolizumab (i. v.) bestehen zusätzlich aus Kosten gemäß Hilfstaxe.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Adalimumab, Golimumab, Ozanimod, Ustekinumab, Vedolizumab (s. c.), Vedolizumab (i. v.) und Filgotinib sind plausibel. Auch die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten von Tofacitinib sind plausibel, wobei die Obergrenze für den Regelfall nicht zu veranschlagen ist. Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten von Infliximab (i. v.) sind überschätzt, da der pU den Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags nicht berücksichtigt.

Für alle Wirkstoffe außer Ozanimod können die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen abweichen. Für Ozanimod veranschlagt der pU Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die im Rahmen einer Erhaltungstherapie nicht anfallen.

Die Kosten gemäß Hilfstaxe bei Infliximab (i. v.) und Vedolizumab (i. v.) können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [25,37].

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	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Risankizumab	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen (Fragestellung 1 und 2)	19 114,94	75,42	0	19 190,36	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen.

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	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
ein TNF- α -Antagonist	siehe oben					
Adalimumab		12 428,82– 24 810,02 ^b	181,82	0	12 610,64– 24 991,84	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen.
Golimumab		11 283,83– 20 836,57 ^b	181,82	0	11 465,65– 21 018,39	
Infliximab (i. v.)		18 140,56	525,48	650,00	19 316,04	Die Arzneimittelkosten sind überschätzt, da der pU den Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags nicht berücksichtigt. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [25,37].
Ozanimod		19 211,37	23,63	0	19 235,00	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Die veranschlagten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen fallen im Rahmen einer Erhaltungstherapie nicht an.
Ustekinumab		23 596,64– 35 669,34 ^b	75,42	0	23 672,06– 35 744,76	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen.
Vedolizumab ^c		14 903,93– 29 934,71 ^b	75,42– 762,73	0–1300,00	14 979,35– 31 997,44	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe (Obergrenze) können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [25,37].

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	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Filgotinib	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis Ulcerosa, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen (Fragestellung 2)	11 661,26	181,82	0	11 843,08	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen.
Tofacitinib	Colitis Ulcerosa, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen (Fragestellung 2)	11 720,23– 23 217,33	181,82	0	11 902,05– 23 399,15	Die Arzneimittelkosten sind plausibel, wobei die Obergrenze für den Regelfall nicht zu veranschlagen ist. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen.
<p>a. Angaben des pU b. Für Adalimumab, Golimumab, Ustekinumab und Vedolizumab (i. v.) ergeben sich Kostenspannen, da laut Fachinformation bei einem unzureichenden oder nachlassenden Ansprechen die Möglichkeit besteht, die Dosis bzw. die Dosisfrequenz zu erhöhen. c. Die Untergrenze umfasst die Kosten bei einer subkutanen Verabreichung und die Obergrenze die Kosten der i. v.-Gabe bei unzureichendem Ansprechen. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; i. v.: intravenös; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNF: Tumornekrosefaktor</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU weist darauf hin, dass eine umfassende quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile von Risankizumab sowie eine Beurteilung zu deren Entwicklung nur schwer vorherzusagen seien, da hierbei vielfältige Einflussfaktoren berücksichtigt werden müssten. Mangels belastbarer Daten kann laut pU eine Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile und deren Einfluss auf die Jahrestherapiekosten nicht erfolgen.

II 3 Literatur

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

1. Abbvie. Skyrizi 360 mg/Skyrizi 180 mg Injektionslösung in einer Patrone Skyrizi 90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [online]. 2024 [Zugriff: 24.09.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. Galapagos Biopharma Germany. Filgotinib (Jyseleca); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 04.03.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/766/#dossier>.
3. 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.
4. Hein R, Koster I, Bollschweiler E et al. Prevalence of inflammatory bowel disease: estimates for 2010 and trends in Germany from a large insurance-based regional cohort. Scand J Gastroenterol 2014; 49(11): 1325-1335. <https://doi.org/10.3109/00365521.2014.962605>.
5. Müller 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. J Crohns Colitis 2021; 15(Suppl 1): 587–588.
6. Statistisches Bundesamt. Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2021); Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung (G2/L2/W2), Geschlecht, Altersjahre; Stand: 03. Juli 2024 [online]. [Zugriff: 03.07.2024]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12421-0002&bypass=true&levelindex=0&levelid=1695117076624#abreadcrumb>.
7. Grandt D, Schubert I. Arzneimittelreport 2016, Analysen zur Arzneimitteltherapie und Arzneimitteltherapiesicherheit, Band 39; Stand: 01. Januar 2016.
8. Pfizer Pharma. Tofacitinib (XELJANZ); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2018 [Zugriff: 16.01.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/380/#dossier>.
9. Bundesgesundheitsministerium. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln, KF23BUND; Stand: August 2023 [online]. [Zugriff: 03.07.2024]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2023Bund_August_2023.pdf.

10. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Altersgruppen; Deutschland; Stand: Juni 2024 [online]. [Zugriff: 03.07.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-altersgruppen.html#474508>.
11. Dignass A, Blumenstein I, Schwedhelm C et al. Evaluating Inadequate Therapy Response in Ulcerative Colitis Adult Patients: A Retrospective Analysis of German Health Claims Data on Advanced Therapy Initiation. medRxiv 2024. <https://doi.org/10.1101/2024.07.22.24310495>.
12. 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>.
13. 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.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tofacitinib (Colitis ulcerosa) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2018 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a18-52_tofacitinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
15. 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.
16. 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.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Etrasimod (Colitis ulcerosa); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 22.07.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-42>.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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: 14.10.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3678/2019-02-21_AM-RL-XII_Tofacitinib_D-374_BAnz.pdf.

19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Filgotinib (neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa) [online]. 2022 [Zugriff: 14.10.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5432/2022-05-19_AM-RL-XII_Filgotinib_D-743_BAnz.pdf.

20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ozanimod (Neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa) [online]. 2022 [Zugriff: 14.10.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5463/2022-06-16_AM-RL-XII_Ozanimod_D-769_BAnz.pdf.

21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa, vorbehandelt) [online]. 2023 [Zugriff: 14.10.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5874/2023-02-16_AM-RL-XII_Upadacitinib-Colitis-ulcerosa_D-848_BAnz.pdf.

22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Mirikizumab (Colitis ulcerosa, vorbehandelt) [online]. 2024 [Zugriff: 14.10.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6409/2024-01-18_AM-RL-XII_Mirikizumab_D-950_BAnz.pdf.

23. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Etrasimod (Colitis ulcerosa, vorbehandelt, ab 16 Jahre) [online]. 2024 [Zugriff: 14.10.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6837/2024-10-02_AM-RL-XII_Etrasimod_D-1051.pdf.

24. Stallmach A, Häuser W, L'Hoest H et al. Die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa: Herausforderungen an die Versorgung; Auszug aus: BARMER GEK Gesundheitswesen aktuell [online]. 2012 [Zugriff: 03.07.2024]. URL: <https://www.barmer.de/resource/blob/1023410/1f5b78999d9b260f1b2a6ccbc4518170/barmer-gek-gw-aktuell-2012-die-chronisch-entzuendlichen-darmerkrankungen-morbus-crohn-und-colitus-ulcerosa-data.pdf>.

25. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Etrasimod (Colitis ulcerosa, vorbehandelt, ab 16 Jahre) [online]. 2024 [Zugriff: 14.10.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10862/2024-10-02_AM-RL-XII_Etrasimod_D-1051_TrG.pdf.
26. Takeda Pharma. Fachinformation ENTYVIO 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand März 2024.
27. Takeda Pharma. Fachinformation ENTYVIO 108 mg Injektionslösung; Stand März 2024.
28. Janssen Biologics. Fachinformation REMICADE 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand Oktober 2023.
29. Celltrion Healthcare. Remsima 120 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Remsima 120 mg Injektionslösung im Fertigpen [online]. 2023 [Zugriff: 04.09.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
30. AbbVie Deutschland. Fachinformation Humira 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, Humira 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen; Stand Juni 2021 [online]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021936>.
31. Janssen Biologics. Fachinformation Simponi 50 mg Injektionslösung in vorgefülltem Injektor/Fertigspritze; Stand November 2023.
32. Bristol Myers Squibb. Zeposia Hartkapseln [online]. 2024 [Zugriff: 04.09.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
33. Janssen-Cilag International. Fachinformation STELARA 45 mg Injektionslösung STELARA 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Stand Mai 2023 [online]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020726>.
34. Galapagos. Fachinformation Jyseleca Filmtabletten; Stand Januar 2024.
35. Pfizer Europe. Fachinformation XELJANZ 5 mg/10 mg Filmtabletten; Stand Oktober 2023.
36. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
37. 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.