

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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)

Vom 21. Februar 2019

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
	2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
	2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tofacitinib (Xeljanz®) gemäß Fachinformation	3
	2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
	2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
	2.1.4 Kurzfassung der Bewertung.....	7
	2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	8
	2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	9
	2.4 Therapiekosten	9
3.	Bürokratiekosten	14
4.	Verfahrensablauf	14

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Tofacitinib wurde am 1. Mai 2017 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

In seiner Sitzung am 19. Oktober 2017 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Tofacitinib im erstzugelassenen Anwendungsgebiet (rheumatoide Arthritis) gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Am 31. Juli 2018 hat Tofacitinib die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 22. August 2018, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5, § 8 Abs. 1 Nr. 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Tofacitinib mit dem neuen Anwendungsgebiet „Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. Dezember 2018 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Tofacitinib nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tofacitinib (Xeljanz®) gemäß Fachinformation

Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 5.1).

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt.
- ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab)

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

b) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum, wie ein TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor, unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

- ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab), jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n)

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

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

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

Anhand der etablierten Therapiealgorithmen und zugelassenen Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet hat der G-BA eine Aufteilung der Patientengruppen in Patienten,

- die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt

und

- die auf ein Biologikum, wie ein Tumornekrosefaktor-alpha-[TNF- α]-Antagonist oder Integrin-Inhibitor, unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen

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

Zu 1. Zur Behandlung der Colitis ulcerosa kommen als im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel je nach Schweregrad der Erkrankung 5-Aminosalizylate (Mesalazin, Sulfasalazin, Olsalazin), Glukokortikoide, Azathioprin, TNF- α -Antagonisten (Infliximab, Adalimumab, Golimumab) und der Integrin-Inhibitor Vedolizumab infrage.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Die operative Resektion stellt eine patientenindividuelle

Einzelfallentscheidung bei Bedarf dar, die nicht den Regelfall abbildet und für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zu berücksichtigen ist.

- zu 3. Es liegt eine Entscheidung des G-BA zur Verordnungsfähigkeit von *Escherichia coli* bei Colitis ulcerosa vor. *Escherichia coli* wurde vom Verordnungsausschluss nach AM-RL Anlage III Nr. 22 ausgenommen. Die Verordnung von *Escherichia coli* Stamm Nissle 1917 ist nur zur Behandlung der Colitis ulcerosa in der Remissionsphase bei Unverträglichkeit von Mesalazin erlaubt.

Des Weiteren liegt ein Beschluss zur Nutzenbewertung des G-BA gemäß § 35a SGB V zu dem Wirkstoff Vedolizumab vom 8. Januar 2015 vor. Im Ergebnis der Nutzenbewertung wurde für Vedolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Indikation Colitis ulcerosa kein Zusatznutzen festgestellt.

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei Erwachsenen stehen die zuvor genannten Wirkstoffe zur Verfügung.

Das zugelassene Anwendungsgebiet von Tofacitinib umfasst ausschließlich Patienten mit aktiver Colitis ulcerosa. Auf Basis der systematischen Literaturrecherche lassen sich keine Empfehlungen für den Einsatz von *Escherichia coli* zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa nach Versagen konventioneller Therapie oder einer Therapie mit Biologika ableiten.

Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten, die für eine systemische Therapie infrage kommen, liegen umfangreiche publizierte Daten sowie Leitlinien vor. 5-Aminosalizylate, Kortikosteroide und Immunsuppressiva wurden bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht weiter berücksichtigt, da das Anwendungsgebiet von Tofacitinib ein unzureichendes Ansprechen, ein Nichtansprechen oder eine Unverträglichkeit der konventionellen Therapie voraussetzt.

Nach Versagen einer konventionellen Therapie stehen drei TNF- α -Antagonisten zur Verfügung, deren Wirksamkeit und Verträglichkeit von den geltenden Leitlinien gleichermaßen unterstützt wird. Eine Über- bzw. Unterlegenheit eines bestimmten TNF- α -Antagonisten konnte nicht identifiziert werden. Die Anwendung von TNF- α -Antagonisten setzt voraus, dass die Patienten auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und 6-Mercaptopurin oder Azathioprin, unzureichend angesprochen oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben. Damit sind alle infrage kommenden TNF- α -Antagonisten gleichermaßen zweckmäßige Therapiealternativen in dieser Therapiesituation.

Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor) versagten, ergab die Evidenzrecherche, dass Infliximab, Adalimumab, Golimumab und der Integrin-Inhibitor Vedolizumab in dieser Therapiesituation zum Einsatz kommen können. Bei Versagen der Therapie mit einem TNF- α -Antagonisten oder eines Integrin-Inhibitors ist unter Berücksichtigung der Vortherapie sowohl ein Wechsel auf einen der anderen TNF- α -Antagonisten als auch ein Wechsel auf eine andere Wirkstoffklasse vorstellbar. Es wird davon ausgegangen, dass eventuell mögliche Dosisanpassungen bereits ausgeschöpft sind. Eine Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sowohl hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit als auch zur Frage des Nebenwirkungsprofils oder des Sicherheitsrisikos wurden keine evidenzgesicherten Angaben dazu gefunden, dass einer der vier genannten Wirkstoffe regelhaft bei Patienten mit einer mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa, die bereits auf einen TNF- α -Antagonisten oder einen Integrin-Inhibitor versagt haben, vorzuziehen ist. Somit umfasst die

zweckmäßige Vergleichstherapie den Wechsel auf einen anderen TNF- α -Antagonisten oder Vedolizumab. Die infrage kommenden Wirkstoffe sind in dieser Therapiesituation gleichermaßen zweckmäßige Therapiealternativen.

Der Zulassungsstatus der Arzneimittel ist zu beachten. Das Anwendungsgebiet des Integrin-Inhibitors Vedolizumab setzt voraus, dass die Patienten entweder auf eine konventionelle Therapie oder einen der TNF- α -Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen. Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz sowie der vorliegenden Nutzenbewertung vom 8. Januar 2015 wird Vedolizumab zum jetzigen Zeitpunkt ausschließlich für Patienten, die auf ein Biologikum, wie ein TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor, unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen, als zweckmäßig erachtet.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Tofacitinib wie folgt bewertet:

- a) Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt, ist der Zusatznutzen nicht belegt.
- b) Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum, wie ein TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor, unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib wurden keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Dossier vorgelegt. Für einen möglichen indirekten Vergleich identifiziert der pharmazeutische Unternehmer die 52-wöchige RCT OCTAVE SUSTAIN, die Tofacitinib mit Placebo bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa in der Erhaltungstherapie vergleicht. In die Studie gingen Patienten ein, die im Rahmen von zwei Induktionsstudien ein Ansprechen auf eine Therapie mit Tofacitinib oder Placebo gezeigt hatten. Ausschließlich diese Tofacitinib- und Placebo-Responder wurden dann auf die Studienarme der Studie OCTAVE SUSTAIN (Tofacitinib 5 mg; Tofacitinib 10 mg; Placebo) rerandomisiert.

Der pharmazeutische Unternehmer nennt zwei Gründe, weshalb seiner Ansicht nach ein indirekter Vergleich auf Basis der RCT OCTAVE SUSTAIN nicht möglich sei. Zum einen eigne sich diese Studie nicht für einen indirekten Vergleich mit Studien, in denen nach der Induktionsphase keine weitere Randomisierung stattfindet, sondern alle Patienten in den ursprünglichen Behandlungsgruppen verbleiben („treat-through-design“). Der Placeboarm (und damit mögliche Brückenkomparator) solcher „treat-through-design“-Studien weise grundsätzlich keine ausreichend ähnliche Population im Vergleich mit der Population der Studie OCTAVE SUSTAIN auf, da dieser sowohl aus Respondern als auch Non-Respondern bestehe und zusätzlich ausschließlich aus Patienten, welche in der Induktionsphase Placebo erhalten hatten.

Zum anderen sei ein indirekter Vergleich auch nicht mit Studien möglich, welche ein zur Studie OCTAVE SUSTAIN ähnliches Studiendesign haben. Aufgrund des neuen Wirkprinzips von Tofacitinib könne nicht vorausgesetzt werden, dass Tofacitinib-Responder

und Responder auf einen Wirkstoff der zweckmäßigen Vergleichstherapie grundsätzlich vergleichbar seien.

Da der pharmazeutische Unternehmer keine Recherche nach klinischen Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt und somit keine Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlegt hat, kann nicht abschließend beurteilt werden, ob ein indirekter Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie tatsächlich nicht möglich gewesen wäre.

Insgesamt wurden für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib weder Studien für die Durchführung eines direkten noch eines indirekten Vergleichs gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Tofacitinib. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben“.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

- a) Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt

und

- b) Patienten, die auf ein Biologikum, wie ein TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor, unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

Zu Patientengruppe a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer keine vergleichenden Studien von Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Somit liegen für die Bewertung des Zusatznutzens für Tofacitinib keine geeigneten Daten für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt, vor. In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen daher nicht belegt.

Zu Patientengruppe b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA der Wechsel auf einen TNF- α -Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder einen Integrin-Inhibitor (Vedolizumab), jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n), bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer keine vergleichenden Studien von Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Somit liegen für die Bewertung des Zusatznutzens für Tofacitinib keine geeigneten Daten für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen, vor. In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen daher nicht belegt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Die Angaben zur Anzahl der Patienten entsprechen den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3B des Dossiers.

Ausgehend von der Gesamtbevölkerung Deutschlands im Jahr 2016 beträgt die Anzahl der deutschen erwachsenen Bevölkerung ca. 69 Mio. Menschen.² Die Ableitung der Patientenzahlen basiert auf Grundlage von Prävalenzdaten der Colitis ulcerosa (CU) in Deutschland gemäß Versichertendaten von 2011 - 2016.³ Demnach ergibt sich eine geschätzte Anzahl von ca. 158.400 – 344.300 zu behandelnden erwachsenen CU-Patienten. Es wird weiter angenommen, dass Patienten, die grundsätzlich für eine Biologika-Therapie geeignet sind, den Patientenanteil umfassen, welche für Tofacitinib infrage kommen (3,9 – 8,35 % der CU-Patienten^{3,4/} ca. 6.200 - 28.800 Patienten). Auf Basis der vorgelegten Krankenkassen-Analyse ergibt sich ein Anteil von 66 % (ca. 4.100 - 19.000 Patienten), welche erstmalig mit einem Biologikum behandelt werden (Teilpopulation a) und ein Anteil von 34 % (ca. 2.100 - 9.800 Patienten), welche mit einem weiteren Biologikum behandelt werden (Teilpopulation b).³ Basierend auf einem Anteil von 86,89 % der GKV-Versicherten⁵ ergibt sich ein Patientenanteil von ca. 3.500 – 16.500 Patienten in Teilpopulation a) und ca. 1.800 – 8.500 Patienten in Teilpopulation b).

Da sich die herangezogenen Prävalenzen zum einen auf alle Altersgruppen und zum anderen ausschließlich auf den Zeitraum bis 2016 beziehen, sind die angegebenen Patientenzahlen potenziell unterschätzt.

Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers, grundsätzlich alle Patienten in die Berechnung einzuschließen, die mit einem Biologikum behandelt werden, führt wiederum zu einer potenziellen Überschätzung der Patientenzahlen. Denn das zugelassene Anwendungsgebiet von Tofacitinib umfasst ausschließlich jene Patienten, die zu Beginn der Behandlung eine mittelschwere bis schwere aktive Colitis ulcerosa aufweisen. Das Ansprechen auf eine Biologika-Therapie kann jedoch dazu führen, dass einige Patienten die Kriterien der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa nicht mehr erfüllen.

² Statistisches Bundesamt. Statistisches Jahrbuch 2017: Bevölkerung, Familien, Lebensformen 2017. (https://www.destatis.de/DE/Publikationen/StatistischesJahrbuch/StatistischesJahrbuch2017.pdf?__blob=publicationFile)

³ Häckl D, Beier D, Jacob J, Kisser A. Epidemiology and treatment of ulcerative colitis in Germany. Final Report. 2018.

⁴ Grandt D, Schubert I. Arzneimittelreport 2016, Analysen zur Arzneimitteltherapie und Arzneimitteltherapiesicherheit, Band 39. 2016.

⁵ Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln 2017. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juli_2017.pdf.

Aus dieser Vorgehensweise und den beschriebenen Annahmen der Prävalenzentwicklung resultieren insgesamt Unsicherheiten für die angegebenen Patientenzahlen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Xeljanz® (Wirkstoff: Tofacitinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 3. Januar 2019):

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

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial für Ärzte, Informationsmaterial für Patienten sowie ein Patientenausweis zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält Anweisungen zum Umgang mit den durch Tofacitinib bedingten möglichen Nebenwirkungen, insbesondere zu Infektionen.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Tofacitinib soll nur durch in der Therapie von Patienten mit Colitis ulcerosa erfahrene Fachärzte erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2019).

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen. Dabei bleibt unberücksichtigt, dass gegebenenfalls die Behandlung früher aufgrund eines Nicht-Ansprechens oder aufgrund von Unverträglichkeit abgebrochen wird. Die Abbruchkriterien entsprechend der Fachinformation der einzelnen Wirkstoffe sind bei der Anwendung der Arzneimittel zu berücksichtigen.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tofacitinib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a) und b)				
Adalimumab	kontinuierlich, alle 2 Wochen	26	1	26
Golimumab	kontinuierlich, alle 4 Wochen	13	1	13
Infliximab	kontinuierlich, alle 8 Wochen	6,5	1	6,5
Patientenpopulation b)				
Vedolizumab	kontinuierlich, alle 8 Wochen	6,5	1	6,5

Verbrauch:

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

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zugrunde. Für das Körpergewicht wird deshalb das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung ab 18 Jahren von 77 kg, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“, angenommen.⁶ Folglich bleiben patientenindividuelle Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern, die gegebenenfalls über oder unter dem Durchschnittswert von 77 kg liegen, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					

⁶ https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile (zuletzt abgerufen am: 14.12.2018)

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Tofacitinib	5 mg	10 mg	2 x 5 mg	365	730 x 5 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a) und b)					
Adalimumab	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	26	26 x 40 mg
Golimumab ⁷	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	13	13 x 50 mg
Infliximab	385 mg	5 mg/kg; 385 mg	4 x 100 mg	6,5	26 x 100 mg
Patientenpopulation b)					
Vedolizumab	300 mg	300 mg	1 x 300 mg	6,5	6,5 x 300 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern ein Festbetrag vorliegt, wird dieser der Kostenberechnung zugrunde gelegt.

⁷ Die Dosierungsempfehlung für Patienten mit einem Körpergewicht >80 kg wird für die Kostendarstellung nicht berücksichtigt, da auf ein durchschnittliches Körpergewicht von 77 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“ abgestellt wird.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tofacitinib	182 FTA	3.877,14 €	1,77 €	0,00 €	3.875,37 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a) und b)					
Adalimumab	6 ILO	3.354,43 €	1,77 €	188,30 €	3.164,36 €
Golimumab	3 ILO	5.403,50 €	1,77 €	305,32 €	5.096,41 €
Infliximab ⁸	5 PIK	3.649,77 €	1,77 €	293,09 €	3.354,91 €
Patientenpopulation b)					
Vedolizumab	1 PIK	2.532,01 €	1,77 €	141,33 €	2.388,91 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; ILO = Injektionslösung; PIK = Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2019

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

Die Patienten sind bei einer Therapie mit Tofacitinib, Adalimumab, Infliximab oder Golimumab auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die jeweilige Behandlung eingeleitet wird.

Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich⁹. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. Ist HBs-Antigen positiv, ist eine aktive HBV-Infektion nachgewiesen.

Zudem fallen für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie regelhaft Kosten zur Untersuchung auf sowohl aktive als auch auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen an. Da diese Kosten für alle Wirkstoffe anfallen, werden diese Kosten bei den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen nicht aufgeführt.

⁸ Festbetrag

⁹ „Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion AWMF-Register-Nr.: 021/011“

http://www.dgvs.de/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Hepatitis_B/Leitlinie_Hepatitis_B.pdf

Für die Patientenpopulation a) fallen somit für das zu bewertende Arzneimittel (Tofacitinib) sowie für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Adalimumab, Infliximab und Golimumab) regelhaft die gleichen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an, so dass diese im Beschluss und den Tragenden Gründen für Teilpopulation a) nicht dargestellt werden.

Für die Patientenpopulation b) hingegen ergeben sich regelhaft Unterschiede bei den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen im Hinblick auf die Testung einer vorliegenden HBV-Infektion, da diese bei einem Wirkstoff der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Vedolizumab) nicht durchgeführt werden muss.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tofacitinib	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ¹⁰	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32823) ¹¹	1	89,50 €	89,50 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Adalimumab Infliximab Golimumab	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ¹⁰	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32823) ¹¹	1	89,50 €	89,50 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie in der Hilfstaxe nach § 129 Abs. 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19. Januar 2018) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den

¹⁰ Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv.

¹¹ Abrechnung der GOP 32823 vor oder während der antiviralen Therapie mit Interferon und/oder Nukleinsäureanaloge möglich.

Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekosten

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

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 13. November 2017, eingegangen am 13. November 2017, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. Januar 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 11. Januar 2018 statt.

Am 22. August 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tofacitinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 24. August 2018 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Tofacitinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. November 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. Dezember 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. Dezember 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 7. Januar 2019 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. Februar 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Februar 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. Januar 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
AG § 35a	3. Januar 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. Januar 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16. Januar 2019 23. Januar 2019 6. Februar 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. Februar 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. Februar 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 21. Februar 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken