



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Tofacitinib (Colitis ulcerosa)

Vom **21. Februar 2019**

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	15
4. Verfahrensablauf.....	15
5. Beschluss.....	17
6. Anhang.....	23
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	23
B. Bewertungsverfahren.....	26
1. Bewertungsgrundlagen	26
2. Bewertungsentscheidung.....	26
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	26
2.2 Nutzenbewertung.....	26
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	26
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen.....	26
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	26
2.2.4 Therapiekosten	26
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens....	27
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	28
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	29
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	30
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	30
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	32
5.1 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH.....	32

5.2	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	47
5.3	Stellungnahme der Takeda GmbH.....	65
5.4	Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GMBH	73
5.5	Stellungnahme der Amgen GmbH	78
5.6	Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG	84
5.7	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V.	93
5.8	Stellungnahme der Fachgruppe CED im Berufsverband Niedergelassener Gastroenterologen Deutschlands	111
5.9	Stellungnahme der Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	119
5.10	Stellungnahme des Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	126
D.	Anlagen	132
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	132
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	140

A. Tragende Gründe und Beschluss

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 (Colitis ulcerosa) 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 (Colitis ulcerosa) 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 (Colitis ulcerosa) (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 (Colitis ulcerosa) 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

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.

Ansprechen auf eine Biologika-Therapie kann jedoch dazu führen, dass einige Patienten die Kriterien der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa nicht mehr erfüllen.

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 (Colitis ulcerosa)) 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 (Colitis ulcerosa) 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.

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
Zu bewertendes Arzneimittel					
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

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

inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen an. Da diese Kosten für alle Wirkstoffe anfallen, werden diese Kosten bei den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen nicht aufgeführt.

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

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.

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 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 (Colitis ulcerosa) 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 (Colitis ulcerosa) 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

5. Beschluss

Vom 21. Februar 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Februar 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 29. Januar 2019 (BAnz AT 18.02.2019 B1), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Tofacitinib (Colitis ulcerosa) gemäß dem Beschluss vom 1. November 2018 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Tofacitinib (Colitis ulcerosa)

Beschluss vom: 21. Februar 2019
In Kraft getreten am: 21. Februar 2019
BANz AT 20.03.2019 B3

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 31.07.2018):

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).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- 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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tofacitinib (Colitis ulcerosa) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- 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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tofacitinib (Colitis ulcerosa) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

- 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.

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

- 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.

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

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

- 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.

ca. 3.500 – 16.500 Patienten

- 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.

ca. 1.800 – 8.500 Patienten

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 (Colitis ulcerosa)) 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 (Colitis ulcerosa) soll nur durch in der Therapie von Patienten mit Colitis ulcerosa erfahrene Fachärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- 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.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tofacitinib	15.544,07 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab	13.712,23 €
Golimumab	22.084,44 €
Infliximab	17.445,53 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Februar 2019)

- 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.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tofacitinib	15.544,07 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	15.650,47 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab	13.712,23 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	13.818,63 €
Golimumab	22.084,44 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	22.190,84 €
Infliximab	17.445,53 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	17.551,93 €
Vedolizumab	15.527,92 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2019)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
entfällt				
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b) und c)				
Infliximab Vedolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	6,5	461,50 €

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 21. Februar 2019 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 21. Februar 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

wird eingefügt

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Mittwoch, 20. März 2019
BANz AT 20.03.2019 B3
Seite 1 von 3

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Tofacitinib (neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa)**

Vom 21. Februar 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Februar 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 29. Januar 2019 (BANz AT 18.02.2019 B1), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Tofacitinib gemäß dem Beschluss vom 1. November 2018 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Tofacitinib

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 31. Juli 2018):

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).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- 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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- 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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

- 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.

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

- 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.

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



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

- 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.

ca. 3 500 bis 16 500 Patienten

- 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.

ca. 1 800 bis 8 500 Patienten

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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- 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.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tofacitinib	15 544,07 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab	13 712,23 €
Golimumab	22 084,44 €
Infliximab	17 445,53 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2019)

- 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.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tofacitinib	15 544,07 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	15 650,47 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab	13 712,23 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	13 818,63 €
Golimumab	22 084,44 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	22 190,84 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Infliximab	17 445,53 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	17 551,93 €
Vedolizumab	15 527,92 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2019)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
entfällt				
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b und c				
Infliximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	6,5	461,50 €
Vedolizumab				

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 21. Februar 2019 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 21. Februar 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 22. August 2018 ein Dossier zum Wirkstoff Tofacitinib (Colitis ulcerosa) eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 3. Dezember 2018 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patienten-gruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 07.01.2019 um 15:15 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Tofacitinib (Colitis Ulcerosa)**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Pfizer Pharma GmbH	21.12.2018
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	21.12.2018
Takeda GmbH	12.12.2018
MSD SHARP & DOHME GMBH	14.12.2018
Amgen GmbH	16.12.2018
AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG	17.12.2018
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V.	19.12.2018
Fachgruppe CED im Berufsverband Niedergelassener Gastroenterologen Deutschlands	21.12.2018
Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	21.12.2018
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	21.12.2018

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Pfizer Pharma GmbH						
Kisser, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Behmer, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Dietz, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Leverkus, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V.						
Atrea, Hr. Prof. Dr. med.	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Takeda GmbH						
Gruß, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Batra, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG						
Holland, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Sternberg, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Amgen GmbH						

Herrmann, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Franke, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
MSD SHARP & DOHME GMBH						
Gladbach, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Steck, Fr. Dr.	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Werner, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH						
Erdmann, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Bahr, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH

Datum	21.12.2018
Stellungnahme zu	Tofacitinib (XELJANZ®)
Stellungnahme von	Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Tofacitinib ist ein oral anzuwendender Wirkstoff mit immunmodulierender Wirkung aus der Klasse der Januskinase (JAK)-Inhibitoren und besitzt einen in der Therapie der Colitis ulcerosa (CU) neuartigen Wirkmechanismus, gekennzeichnet durch eine starke und selektive Inhibition der JAK-Familie, bestehend aus den Tyrosinkinase (TYK) JAK1, JAK2, JAK3 und TYK2 (1, 2). Diese sind an der Signaltransduktion proinflammatorischer Zytokine und Wachstumsfaktoren beteiligt und spielen bei der Pathogenese der CU eine wichtige Rolle (3, 4). Die Hemmung von JAK1 und JAK3 durch Tofacitinib dämpft die Signalübertragung von Interleukinen (IL) und von Typ I- und Typ II-Interferonen, was eine Modulation der immunologischen und inflammatorischen Antwort zur Folge hat.</p> <p>Tofacitinib ist der erste Wirkstoff mit diesem Wirkmechanismus, der in der Europäischen Union (EU) für die Behandlung der CU zugelassen ist. Die Zulassung erfolgte am 31.07.2018.</p> <p>Tofacitinib ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>Das Dossier zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, welches Gegenstand dieser Stellungnahme ist, wurde am 14.08.2018</p>	<p>Die einführenden Erläuterungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eingereicht.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib wurden für keine der beiden durch den G-BA definierten Teilpopulationen relevante direkt vergleichende Studien identifiziert. Die Durchführung eines indirekten Vergleichs gegenüber einer der benannten zVT war aufgrund des Studiendesigns der Phase III-Studie OCTAVE SUSTAIN nicht möglich. Aus diesem Grund wurde im Dossier kein Zusatznutzen beansprucht.</p> <p>Gemäß der aktuellen deutschen S3-Leitlinie ist das primäre Ziel der CU-Therapie ein rasches Erreichen einer klinischen Remission und die Bewahrung einer langfristigen steroidfreien klinischen und endoskopischen Remission (5). Für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, welche auf eine entsprechende Behandlung unzureichend angesprochen haben oder die Behandlungsunverträglichkeiten aufweisen, besteht bislang ein hoher Bedarf an effektiven Behandlungsmöglichkeiten, um besonders langfristig sicherere und effektive Therapien der mittelschweren bis schweren Erkrankungsfälle zu erreichen. Derzeit bleibt mit allen bisher zur Verfügung stehenden Therapieoptionen häufig der langfristige Erhalt des Ansprechens aus. Solange dies der Fall ist, besteht daher auch ein hoher Bedarf an weiteren zielgerichteten Therapien mit alternativen Wirkprinzipien, die bei den aktuellen Limitationen der Biologika (Primär- und Sekundärversagen) zum Einsatz kommen können. Besonders die Bildung neutralisierender Antikörper bei den bisher verfügbaren Biologikatherapien und der damit verbundene Wirkverlust erfordern neue therapeutische</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Möglichkeiten ohne dieses Risiko der Bildung von Anti-Drug Antikörpern. Nicht unerheblich ist die Tatsache, dass weitere medikamentöse Therapien eine bevorstehende Kolektomie, die als allerletzte Therapieoption in Frage kommt, so lang wie möglich hinauszögern könnten.</p> <p>Tofacitinib kann durch den innerhalb der Therapie der CU neuartigen Wirkmechanismus auch bei Patienten zum Einsatz kommen, die auf keinen der bereits eingesetzten und aktuell verfügbaren Wirkstoffe mehr ansprechen. Tofacitinib hat im Zuge des klinischen Studienprogramms gezeigt, dass es ein rasches steroidfreies Ansprechen bewirken und dieses in der Erhaltungstherapie auch langfristig aufrechterhalten kann. Tofacitinib ist das erste Medikament, das einen schnellen Wirkungseintritt sowie eine robuste Induktions- und Erhaltungswirkung erreicht, einschließlich einer robusten Wirksamkeit bei Patienten, die zuvor unter Kortikosteroiden und/oder TNF-α-Inhibitoren versagt haben (6). Der Beginn der Wirksamkeit von Tofacitinib trat in den Studien innerhalb von 3 Tagen ein, unabhängig von der gleichzeitigen Verwendung von Kortikosteroiden oder dem vorherigen Status eines Misserfolgs der anti-TNF-Behandlung (7). Die Resultate zur Sicherheit und Lebensqualität deuten auf eine gute Verträglichkeit hin und lassen, zusammen mit der unkomplizierten oralen Einnahmeform, eine hohe Akzeptanz bei den Patienten erwarten. Tofacitinib stellt somit, gerade vor dem Hintergrund des dargelegten Bedarfs, trotz des mit den Mitteln des AMNOG-Verfahrens nicht nachweisbaren Zusatznutzens einen weiteren wichtigen Baustein in der</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapielandschaft der mittelschweren bis schweren aktiven CU dar. Dieser Auffassung ist auch das CHMP, welches einen signifikanten klinischen Nutzen von Tofacitinib gegenüber bestehenden Therapien zur Behandlung der CU bestätigte (8). Tofacitinib weist aufgrund des neuartigen Wirkansatzes, der nachgewiesenen Wirksamkeit bei Patienten mit vorhergehendem TNF-Versagen und der oralen Darreichungsform einen wesentlichen Beitrag zur Patientenversorgung (8).</p> <p>Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 03.12.2018 veröffentlicht. Darin bestätigt das Institut im Prinzip die im Dossier getroffene Einschätzung zum nicht belegten Zusatznutzen.</p> <p>Es wurden in der Nutzenbewertung von Seite des IQWiG allerdings einige Kritikpunkte an der Berechnung der Zahl der Patienten in der Zielpopulation sowie an der Berechnung der Kosten, hier insbesondere der für die GKV zusätzlich entstehenden Kosten, von Tofacitinib und den zVT im Dossier aufgeworfen. Diese sollen in der vorliegenden Stellungnahme adressiert werden.</p> <p>Detaillierte Ausführungen hierzu finden sich in den spezifischen Aspekten dieser Stellungnahme.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.18; z.16- 22	<p>Anmerkung: <u>Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation</u></p> <p>Das IQWiG merkt in seiner Nutzenbewertung zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation folgendes an:</p> <p><i>„Die vom pU herangezogenen Prävalenzen beziehen sich auf alle Altersgruppen. Eine Übertragung dieser Prävalenzen auf die Anzahl der Erwachsenen stellt potenziell eine Unterschätzung für Erwachsene dar. Zwar behauptet der pU, es gäbe keinen Hinweis darauf, dass sich die Prävalenzrate innerhalb der Erwachsenenpopulation signifikant von der in der Gesamtpopulation unterscheidet. Jedoch ist der von ihm in Auftrag gegebenen Routinedatenanalyse eine deutlich höhere Prävalenz ab dem 20. Lebensjahr im Vergleich zu bis einschließlich dem 19. Lebensjahr zu entnehmen.“</i></p> <p>In Schritt 2 unserer Ableitung zur Patientenzahl in der GKV-Zielpopulation haben wir versucht, Schätzwerte für den Anteil der Patienten mit CU innerhalb der erwachsenen Gesamtbevölkerung anhand möglichst zuverlässiger Quellen zu ermitteln. Zu diesem Zweck wurde neben einer Routinedatenanalyse auch eine</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.</p> <p>Die Angaben zur Anzahl der Patienten entsprechen den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3B des Dossiers.</p> <p>Ausgehend von der Gesamtbevölkerung Deutschlands im Jahr 2016 beträgt die Anzahl der deutschen erwachsenen Bevölkerung ca. 69 Mio. Menschen. Die Ableitung der Patientenzahlen basiert auf Grundlage von Prävalenzdaten der Colitis ulcerosa (CU) in Deutschland gemäß Versichertendaten von 2011 - 2016. 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/ 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). Basierend auf einem Anteil von 86,89 % der GKV-Versicherten ergibt sich ein Patientenanteil</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p>orientierende Literaturrecherche durchgeführt, um eine möglichst umfassende Evidenzgrundlage zur Prävalenz der CU in Deutschland heranzuziehen. Die in der Literaturrecherche identifizierten Quellen ließen jedoch eine Berechnung nur für die Erwachsenenpopulation nicht zu, so dass hier der Darstellung der Bandbreite unter Einbeziehung verschiedener Quellen gegenüber der genaueren Berechnung aus einer einzelnen Routinedatenanalyse der Vorzug gegeben wurde.</p> <p>Es ist zutreffend, dass in der Bevölkerung <20 Jahren eine niedrigere Prävalenz als ab dem 20. Lebensjahr festzustellen ist, aufgrund der insgesamt niedrigen Anzahl an CU-Patienten in dieser Altersgruppe ist der Einfluss dieser Patienten auf die Berechnung der Patientenzahlen jedoch vernachlässigbar. Anhand der in der beauftragten Routinedatenanalyse ermittelten Prävalenzen (9), sowie der Gesamtzahl an Personen in der jeweiligen Altersgruppe (10) lässt sich eine Schätzzahl für die Prävalenz und Gesamtzahl an CU-Patienten auch in der erwachsenen Bevölkerung ermitteln: <i>Tabelle 1: Ermittlung der Prävalenz der CU in der Bevölkerung >19J (2016)</i></p> <table border="1" data-bbox="275 1209 1160 1370"> <thead> <tr> <th>Altersgruppe</th> <th>Prävalenz</th> <th>Personenzahl /Altersgruppe</th> <th>CU Patienten /Altersgruppe</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0-19</td> <td>84,3^a</td> <td>14.600.000^b</td> <td>12.308</td> </tr> <tr> <td>Gesamt</td> <td>346,3^a</td> <td>81.500.000^b</td> <td>282.235</td> </tr> </tbody> </table>	Altersgruppe	Prävalenz	Personenzahl /Altersgruppe	CU Patienten /Altersgruppe	0-19	84,3 ^a	14.600.000 ^b	12.308	Gesamt	346,3 ^a	81.500.000 ^b	282.235	<p>von ca. 3.500 – 16.500 Patienten in Teilpopulation a) und ca. 1.800 – 8.500 Patienten in Teilpopulation b).</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Aus dieser Vorgehensweise und den beschriebenen Annahmen der Prävalenzentwicklung resultieren insgesamt Unsicherheiten für die angegebenen Patientenzahlen.</p>
Altersgruppe	Prävalenz	Personenzahl /Altersgruppe	CU Patienten /Altersgruppe											
0-19	84,3 ^a	14.600.000 ^b	12.308											
Gesamt	346,3 ^a	81.500.000 ^b	282.235											

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<table border="1" data-bbox="277 529 1155 667"> <tr> <td data-bbox="277 529 472 577">20+</td> <td data-bbox="472 529 701 577">403,5</td> <td data-bbox="701 529 943 577">66.900.000</td> <td data-bbox="943 529 1155 577">269.927</td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="277 577 1155 625">a: Routinedatenanalyse, InGef (9)</td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="277 625 1155 667">b: Destatis Bevölkerungsvorausberechnung Deutschland 2016 (10)</td> </tr> </table> <p data-bbox="277 683 1155 785">Der so ermittelte Wert liegt innerhalb der im Dossier angegebenen Spanne (158.355–344.250 Patienten); es besteht somit kein Grund eine Unterschätzung zu vermuten.</p> <p data-bbox="277 801 1155 1136">Das IQWiG merkt weiter an, dass die Schritte 3, 5 und 6 mit Unsicherheiten behaftet seien und die Betrachtung ausschließlich der mit Biologika behandelten Patienten sowohl zu einer Unterschätzung (Patienten die ein unzureichendes Ansprechen und/oder eine Unverträglichkeit auf eine konventionelle Therapie aufweisen, aber kein Biologikum enthalten, werden nicht berücksichtigt), als auch zu einer Überschätzung (Verbesserung der Erkrankung unter Biologika-Therapie führt dazu dass das Kriterium mittelschwere bis schwere CU nicht erfüllt ist) führen könnten.</p> <p data-bbox="277 1152 1155 1382">Auf der Basis von Routinedaten (9) ist eine Ermittlung des Nichtansprechens/Unverträglichkeit auf eine Therapie nicht direkt möglich. Angaben dazu sind in dem Datensatz nicht enthalten, ebenso wenig wie Angaben zum Schweregrad der Erkrankung. Diese Abgrenzung von Patientengruppen kann daher nur näherungsweise anhand der verfügbaren Informationen zu Diagnose und Behandlung abgeleitet werden. Eine Beschränkung</p>	20+	403,5	66.900.000	269.927	a: Routinedatenanalyse, InGef (9)				b: Destatis Bevölkerungsvorausberechnung Deutschland 2016 (10)				
20+	403,5	66.900.000	269.927											
a: Routinedatenanalyse, InGef (9)														
b: Destatis Bevölkerungsvorausberechnung Deutschland 2016 (10)														

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>auf den Anteil der Patienten, die innerhalb eines halben Jahres eine biologische Therapie beginnen, würde eine Unterschätzung darstellen. Patienten, die innerhalb konventioneller Therapien wechseln, sind gemäß Festlegung der zVT in der Zielpopulation nicht enthalten.</p> <p>Die vorgelegte Kassendatenanalyse (9) stellt daher aus unserer Sicht die bestmögliche Näherung des Anteils der Patienten dar, der potenziell auch mit Tofacitinib behandelt werden könnte.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine Änderung. „Das Vorgehen des pU ist rechnerisch und methodisch weitgehend nachvollziehbar“</p>	
S.20 Z.26- S.21 Z.5	<p>Anmerkung: <u>Zum Verbrauch von Golimumab und Infliximab</u></p> <p>Das IQWiG merkt in seiner Nutzenbewertung zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen folgendes an: <i>„Für Golimumab beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch für Patientinnen und Patienten <80 kg 650 mg und für diejenigen ≥ 80 kg 1300 mg. Statt dieser Spanne veranschlagt der pU als Jahresdurchschnittsverbrauch ein gewichtetes Mittel von 927,6 mg, das auf einem geschätzten Anteil von 42,7% ≥80 kg und entsprechend 57,3% <80 kg basiert. Davon abweichend wird in der vorliegenden Bewertung die oben genannte Spanne herangezogen.</i></p>	<p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Für Infliximab beträgt der Verbrauch 5 mg je kg Körpergewicht pro Gabe. Für den vom pU berechneten Verbrauch 382 mg pro Gabe legt der pU das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen (76,3 kg) gemäß der Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamts aus dem Jahr 2013 zugrunde [...]. Mittlerweile sind die Angaben des Statistischen Bundesamts für das Jahr 2017 verfügbar. Denen zufolge liegt das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen bei 77,0 kg [...]; der entsprechende Verbrauch von Infliximab beträgt pro Gabe 385 mg. Auf die Arzneimittelkosten pro Jahr hat dies jedoch keine Auswirkungen, da sie beim auch vom pU berücksichtigten Verwurf und folglichem Verbrauch von 400 mg pro Gabe in beiden Fällen identisch sind.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Kosten von Golimumab wurden wie vorgeschlagen neu berechnet und als Spanne dargestellt [siehe Tabelle 2,(11)].</p> <p>Die Kostenberechnung von Infliximab wurde ebenfalls an das neue durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen von 77,0 kg angepasst [siehe Tabelle 2 und beigefügtes Dokument zur Berechnung des Verbrauchs und der Kosten (11)]. Wie bereits vom IQWiG angemerkt, ergeben sich dadurch keine Änderungen.</p> <p>Auch die vom IQWiG angesprochenen geänderten Kosten für Adalimumab sowie die laut Lauer-Taxe vom 01.12.2018 ebenfalls geän-</p>	<p>Folglich bleiben patientenindividuelle Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern, die gegebenenfalls über oder unter dem Durchschnittswert von 77 kg liegen, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Kosten von Golimumab wurden für diese Berechnungen berücksichtigt.</p>	
<p>S.21, Z.11 - 34</p>	<p>Anmerkung: <u>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</u> Das IQWiG merkt in seiner Nutzenbewertung zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen folgendes an: <i>„Nicht nachvollziehbar ist, dass der pU Kosten für den Test auf Hepatitis-B-Virus[HBV]-Infektion bei Tofacitinib, Adalimumab, Golimumab und Infliximab für die Folgejahre veranschlagt, obwohl sie gemäß Fachinformationen ausschließlich im 1. Behandlungsjahr zwingend anfallen [...].</i> <i>[...]</i> <i>Als weiteres Beispiel veranschlagt der pU nicht die Untersuchung auf eine aktive oder inaktive Tuberkulose, da hierzu laut pU keine regelhaften Unterschiede zwischen Tofacitinib und den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen. Zwar ist aus allen Fachinformationen diese Untersuchung vor Beginn der Behandlung abzuleiten [...], jedoch ist für Tofacitinib angegeben, dass</i></p>	<p>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 erforderlich. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. 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. Für die Patientenpopulation a) fallen somit für das zu bewertende Arzneimittel (Tofacitinib) sowie für die Wirkstoffe der zweckmäßigen</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Patientinnen und Patienten auch während der Anwendung auf eine latente oder aktive Tuberkuloseinfektion zu untersuchen und zu testen sind [..].“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Um den Anmerkungen des IQWiG Rechnung zu tragen, wurden die Zusatzkosten für alle Therapien entsprechend überarbeitet, so dass der Test auf eine HBV-Infektion bei den Therapien Tofacitinib, Adalimumab, Golimumab und Infliximab lediglich für das Induktionsjahr veranschlagt wird. Die Kosten für den Test auf eine aktive oder inaktive Tuberkulose wurden im Induktionsjahr sowohl für Tofacitinib, als auch für Adalimumab, Golimumab, Infliximab und Vedolizumab mit aufgenommen. Für die Folgejahre wurden Kosten für die Untersuchung auf eine Tuberkuloseinfektion für Tofacitinib, Adalimumab, Golimumab und Infliximab mit berücksichtigt. Zudem wurden die veranschlagten Leistungen laut EBM GOP in einigen Punkten an die Vorgehensweise des G-BA im neuesten Bewertungsverfahren zu Tofacitinib in der Indikation rheumatoide Arthritis angepasst (12). Eine entsprechende Neuberechnung der Jahrestherapiekosten befindet sich im Anhang (Tabelle 2) und im Dokument Kalkulation zum Verbrauch und den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (11).</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

1. Karaman MW, Herrgard S, Treiber DK, Gallant P, Atteridge CE, Campbell BT, et al. A quantitative analysis of kinase inhibitor selectivity. *Nat Biotechnol.* 2008;26(1):127-32. Epub 2008/01/10.
2. Clark JD, Flanagan ME, Telliez JB. Discovery and development of Janus kinase (JAK) inhibitors for inflammatory diseases. *J Med Chem.* 2014;57(12):5023-38. Epub 2014/01/15.
3. Coskun M, Salem M, Pedersen J, Nielsen OH. Involvement of JAK/STAT signaling in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Pharmacol Res.* 2013;76:1-8. Epub 2013/07/06.
4. Heneghan AF, Pierre JF, Kudsk KA. JAK-STAT and intestinal mucosal immunology. *JAKSTAT.* 2013;2(4):e25530. Epub 2014/01/15.
5. Kucharzik T, Dignass A, Atreya R, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie – Colitis ulcerosa. 2018 – AWMF-Registriernummer: 021-009. 2018. Verfügbar unter: <https://www.dgvs.de/wissen-kompakt/leitlinien/leitlinien-der-dgvs/colitis-ulcerosa/>. [Zugriff am: 18.12.2018]
6. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *New England Journal of Medicine.* 2017;376(18):1723-36.
7. Hanauer S, Panaccione R, Danese S, Cheifetz A, Reinisch W, Higgins PDR, et al. Tofacitinib Induction Therapy Reduces Symptoms Within 3 Days for Patients With Ulcerative Colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2019;17(1):139-47.
8. European Medicines Agency (EMA). EMA/414633/2018; Assessment report Xeljanz - Variation: Ulcerative colitis. Procedure No EMEA/H/C/004214/X/0005/G. 2018. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/004214/WC500254119.pdf. [Zugriff am: 18.12.2018]
9. Häckl D, Beier D, Jacob J, Kissler A. Epidemiology and treatment of ulcerative colitis in Germany. Final Report. 2018.
10. DESTATIS (Statistisches Bundesamt). 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland; Jahr 2016. 2016.
11. Pfizer Pharma GmbH. Kalkulation zum Verbrauch und der Kosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie im AWG B - CU. Stand: 1.12.2018. 2018.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tofacitinib (Neubewertung nach Fristablauf). 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5381/2018-11-01_AM-RL-XII_Tofacitinib-erneute-NB_D-357_TrG.pdf. [Zugriff am: 14.12.2018]

Anhang

Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt). Stand der Lauertaxe: 01.12.2018

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Tofacitinib	Gesamte Zielpopulation	<u>Induktionsjahr:</u> AK: 17.916,95 ZK: 347,12 Summe: 18.264,07 <u>Folgejahre:</u> AK: 15.545,35 ZK: 176,51 Summe: 15.721,86	<u>Induktionsjahr:</u> 240.720.442,60 (98.004.999,62 – 456.163.412,32) <u>Folgejahre:</u> 207.214.114,80 (84.363.500,76 – 392.669.175,36)
Adalimumab	Gesamte Zielpopulation	<u>Induktionsjahr:</u> AK: 25.946,54 ZK: 347,12 Summe: 26.293,66 <u>Folgejahre:</u> AK: 21.761,61 ZK: 176,51 Summe: 21.938,12	<u>Induktionsjahr:</u> 346.550.400,14 (141.091.763,82 – 656.710.378,90) <u>Folgejahre:</u> 289.144.444,45 (117.719.961,22 – 547.926.528,41)
Golimumab	Gesamte Zielpopulation	<i>Spanne Patienten <80 kg – Patienten ≥80 kg:</i> <u>Induktionsjahr:</u> AK: 26.338,98 – 29.766,72 ZK: 347,12 Summe: 26.686,10 – 30.113,84 <u>Folgejahre:</u> AK: 22.084,44 – 25.797,82 ZK: 176,51 Summe: 22.260,95 – 25.974,33	<i>Spanne Patienten <80 kg – Patienten ≥80 kg:</i> <u>Induktionsjahr:</u> 143.197.594,89 – 752.123.255,35 (Minimalwert Patienten <80 kg – Maximalwert Patienten ≥80 kg) <u>Folgejahre:</u> 119.452.233,73 – 648.734.955,16 (Minimalwert Patienten <80 kg – Maximalwert Patienten ≥80 kg)
Infliximab	Gesamte Zielpopulation	<u>Induktionsjahr:</u>	<u>Induktionsjahr:</u>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
		AK: 21.471,40 ZK: 1.041,77 Summe: 22.513,16 <u>Folgejahre:</u> AK: 17.445,51 ZK: 648,59 Summe: 18.094,10	296.723.493,61 (120.805.634,80 – – 562.288.769,08) <u>Folgejahre:</u> 238.480.253,82 (97.092.947,04 – 451.918.271,57)
Vedolizumab	Teilpopulation b)	<u>Induktionsjahr:</u> AK: 19.111,28 ZK: 838,05 Summe: 19.949,33 <u>Folgejahre:</u> AK: 15.527,92 ZK: 535,08 Summe: 16.063,00	<u>Induktionsjahr:</u> 89.392.925,33 (36.407.518,13 – 169.409.667,90) <u>Folgejahre:</u> 71.978.280,60 (29.314.965,88 – 136.406.953,54)
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>AK: Arzneimittelkosten; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ZK: Zusatzkosten</p>			

5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	21. Dezember 2018
Stellungnahme zu	Tofacitinib (Colitis ulcerosa, Nr. 683, A18-52, Version 1.0, Stand: 28.11.2018
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Die Colitis ulcerosa (CU) ist eine Erkrankung des Dickdarms, die typischerweise unmittelbar am Analkanal beginnt und sich nach oral bis in das terminale Ileum ausdehnen kann. Bei etwa 20–30 % der Patienten ist der gesamte Dickdarm befallen (1). Die Erkrankung beginnt meist im jüngeren Alter zwischen 16 und 30 Jahren, kann sich jedoch in jedem Lebensalter manifestieren und besteht lebenslang. In Deutschland sind aktuell etwa 150.000 Menschen an CU erkrankt, jährlich gibt es 3–3,9 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner (2).</p> <p>Die Erkrankung verläuft schubweise mit großen Unterschieden in der Erkrankungsaktivität auch im intraindividuellen Langzeitverlauf. Neben der Erkrankungsaktivität kann sich auch das Manifestationsmuster im Verlauf der Erkrankung ändern. Etwa die Hälfte der Erkrankungen verlaufen aktiv mit anhaltender Aktivität oder mit immer wiederkehrenden Erkrankungsschüben. Vor der Einführung der Kortisontherapie in den 1950er Jahren hatte die CU eine Mortalität von über 50 % innerhalb der ersten Erkrankungsjahre (3). Unter der heutigen Therapie unterscheidet sich das gesamte Überleben nicht von dem der Allgemeinbevölkerung, obwohl Patienten mit CU mit langjährig aktiver Erkrankung und ausgedehntem Dickdarbefall ein signifikant erhöhtes Kolonkarzinomrisiko tragen und die immunsuppressive Therapie das Risiko bösartiger Erkrankungen steigern kann (1). Die Schwere der Erkrankung bis hin zum toxischen Megakolon als akute Notfallindikation sowie auch die Ausbildung höhergradiger neoplastischer Veränderungen bei längerfristig unzureichend</p>	<p>Die einleitenden Anmerkungen des Stellungnehmers werden weiter zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>kontrollierter entzündlicher Aktivität erfordern bei einem Teil der Patienten mit CU eine Kolektomie (idealerweise verbunden mit einem ileoanalen Pouch).</p> <p>Die aktuellen nationalen und internationalen CU-Leitlinien definieren erstens das rasche Erreichen einer klinischen Remission und zweitens die Bewahrung einer langfristigen steroidfreien klinischen und endoskopischen Remission als primäre Therapieziele (2;4). Die Auswahl der Therapie erfolgt unter Berücksichtigung der Symptomintensität, des endoskopischen Befallsmusters, des Krankheitsverlaufs, des Ansprechens auf die vorangehende Therapie sowie der extraintestinalen Manifestationen und Begleiterkrankungen (2).</p> <p>Trotz der im Hinblick auf das Überleben erreichten Therapiefortschritte stehen in der Patientengruppe mit aktiver mittelschwerer und schwerer Erkrankung auch heute noch nicht für alle Patienten wirksame medikamentöse Behandlungsoptionen zur Verfügung. So zeigt sich bei zwei Drittel der Patienten unter der Therapie mit TNF-alpha-Antagonisten innerhalb von zwei Jahren nach initialem Ansprechen ein sekundäres Therapieversagen, das Dosisintensivierung oder Therapiewechsel erfordert (5) und bei einem Teil der Patienten zu inadäquat langer Therapie mit Kortikosteroiden führt.</p> <p>Der darmselektive Integrin-Antagonist Vedolizumab ist zugelassen für die mittelschwere bis schwere aktive CU mit unzureichendem Ansprechen auf bzw. Unverträglichkeit von konventioneller Therapie oder TNF-alpha-Antagonisten. In der aktuellen deutschen Leitlinie von 2018 wird er in dieser Situation zur Remissionserhaltung, nicht jedoch zur Remissionsinduktion empfohlen; zur Remissionsinduktion empfiehlt die Leitlinie einen Off-Label-Use von Calcineurininhibitoren (2). Die europäische Leitlinie 2017 gibt für i.v.-Kortison-refraktäre Patienten die</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gleiche Empfehlung (4).</p> <p>Tofacitinib (Xeljanz®) wurde im März 2017 zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis zugelassen (6). Im Mai 2018 erfolgte die Indikationserweiterung zur Behandlung von Psoriasis-Arthritis und im August 2018 zur Behandlung von CU (7;8). Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese Therapien nicht vertragen haben (9).</p> <p>Tofacitinib ist ein selektiver Inhibitor der Janus-Kinasen (JAK), der peroral verabreicht wird. In vitro hemmt Tofacitinib die JAK1, JAK2, JAK3 sowie in geringerem Maße die Tyrosinkinase 2 (TyK2). In menschlichen Zellen hemmt es bevorzugt die Signalübertragung durch heterodimere Zytokin-Rezeptoren, die mit JAK3 und/oder JAK1 assoziieren. Diese Hemmung dämpft die Signalübertragung von Interleukinen (IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15 und IL-21) und von Typ-I- und Typ-II-Interferonen und moduliert dadurch die immunologische und inflammatorische Antwort (9).</p> <p>Die Resorption von Tofacitinib erfolgt schnell, Maximalkonzentrationen im Plasma werden innerhalb von 30 Minuten bis zu einer Stunde erreicht. Die Halbwertszeit beträgt etwa drei Stunden, Steady-State-Konzentrationen werden innerhalb von 24–48 Stunden erreicht, der Anstieg der systemischen Exposition ist proportional zur Dosis. Die orale Bioverfügbarkeit beträgt 74 %. Tofacitinib wird zu etwa 70 % hepatisch metabolisiert – hauptsächlich über CYP3A4, geringfügig über CYP2C19 – und zu 30 % unverändert renal ausgeschieden (9).</p> <p>Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt in der Indikation CU.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
IQWiG Dossier- bewertung S. 5; Dossier pU, Modul 4B S. 13–14	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung</u></p> <p>Aus der Zulassung von Tofacitinib bei CU ergeben sich zwei Patientenpopulationen, die bei der Nutzenbewertung zu unterscheiden sind. Die Fragestellungen sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tofacitinib</p> <table border="1" data-bbox="315 692 1189 1203"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 692 450 762">Frage- stellung</th> <th data-bbox="450 692 869 762">Indikation</th> <th data-bbox="869 692 1189 762">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="315 762 450 970">1</td> <td data-bbox="450 762 869 970">Patienten, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt</td> <td data-bbox="869 762 1189 970">TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab), jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 970 450 1203">2</td> <td data-bbox="450 970 869 1203">Patienten, die auf ein Biologikum wie einen TNF-alpha-Antagonisten oder einen Integrin-Inhibitor, unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen</td> <td data-bbox="869 970 1189 1203">TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab), jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n)</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. TNF-alpha: Tumornekrosefaktor-alpha</p>	Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	1	Patienten, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt	TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab), jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n)	2	Patienten, die auf ein Biologikum wie einen TNF-alpha-Antagonisten oder einen Integrin-Inhibitor, unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen	TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab), jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n)	<p>Anhand der etablierten Therapiealgorithmen und zugelassenen Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet hat der G-BA eine Aufteilung der Patientengruppen in Patienten,</p> <ul style="list-style-type: none"> - die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt <p>und</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 <p>vorgenommen.</p> <p>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.</p>
Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a									
1	Patienten, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt	TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab), jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n)									
2	Patienten, die auf ein Biologikum wie einen TNF-alpha-Antagonisten oder einen Integrin-Inhibitor, unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen	TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab), jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n)									

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU, Modul 4B S. 14;</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung S. 5, 8</p>	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Der G-BA legte die ZVT wie folgt fest:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. für Patienten, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt: ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n); 2. für Patienten, die auf ein Biologikum wie einen TNF-alpha-Antagonisten oder einen Integrin-Inhibitor, unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen: ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder der Integrin-Inhibitor Vedolizumab unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n). <p>Bewertung der AkdÄ</p> <p>Die ZVT erscheint aus Sicht der AkdÄ zutreffend.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ wäre es sinnvoll, diejenigen Patienten getrennt zu betrachten, die weder auf konventionelle Therapie noch auf einen TNF-alpha-Antagonisten, noch auf Integrin-Inhibitor ansprechen.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU, Modul 4B S. 29–31; IQWiG Dossier- bewertung S. 10–11</p> <p>Dossier pU, Modul 4B S. 42–44; IQWiG Dossier- bewertung S. 10–11</p>	<p><u>Vorgelegte Daten</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legt weder für Fragestellung 1 noch für Fragestellung 2 eine direkt vergleichende Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib gegenüber der ZVT vor. Der pU identifiziert insgesamt drei Phase-III-Studien sowie eine Phase-II-Studie mit Tofacitinib für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie <i>oder</i> ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben: OCTAVE INDUCTION1 (NCT01465763), OCTAVE INDUCTION2 (NCT01458951), OCTAVE SUSTAIN (NCT01458574) und Phase-II-Studie (NCT00787202).</p> <p>Drei dieser Studien – OCTAVE INDUCTION1, OCTAVE INDUCTION2 und die Phase-II-Studie – schließt der pU aus, da die Gesamtlaufzeit von acht Wochen die in den Ein-/Ausschlusskriterien geforderte Mindestlaufzeit von 20 Wochen nicht erfüllte. Die OCTAVE-SUSTAIN-Studie wurde vom pU ausgeschlossen, weil der Vergleich gegen Placebo erfolgte und somit keine geeignete Vergleichstherapie vorlag.</p> <p>Für einen indirekten Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (RCT) werden die Studien OCTAVE INDUCTION1, OCTAVE INDUCTION2 und die Phase-II-Studie aufgrund der Studiendauer nicht herangezogen.</p> <p>Die Studie OCTAVE SUSTAIN schloss nach einer Re-Randomisierung Patienten ein, die in den beiden Induktionsstudien OCTAVE INDUCTION1 und OCTAVE INDUCTION2 auf</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib wurden keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Dossier vorgelegt.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>unterschiedlichen Studienarmen – Tofacitinib 10 mg und Placebo – ein klinisches Ansprechen hatten (Responder). Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1:1 auf die Therapiearme (Tofacitinib 5 mg, Tofacitinib 10 mg und Placebo). Damit waren in allen drei Studienarmen in der Erhaltungsphase Patienten eingeschlossen, die zuvor Tofacitinib erhalten und darauf angesprochen hatten. Dies führte zu einer heterogenen Studienpopulation innerhalb des möglichen Brückenkomparators (Placebo-Arm), bestehend aus Tofacitinib-Respondern und Placebo-Respondern (10).</p> <p>Der pU führt an, dass ein solches Vorgehen vom G-BA für einen indirekten Vergleich als kritisch angesehen wird, da die Studienpopulation innerhalb eines Studienarms nicht ausreichend ähnlich ist. Für diese Aussage bezieht sich der pU auf das Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV zu Tofacitinib zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven CU. Des Weiteren führt der pU an, dass auch ein indirekter Vergleich mit Studien mit einem der Studie OCTAVE SUSTAIN ähnlichen Design, also mit solchen, die Responder auf einen der als ZVT bestimmten Wirkstoffe untersuchen, nicht möglich sei. Es könne aufgrund des neuen Wirkprinzips von Tofacitinib nicht vorausgesetzt werden, dass Tofacitinib-Responder und Responder auf einen anderen der als ZVT bestimmten Wirkstoffe grundsätzlich vergleichbar sind.</p> <p>Aufgrund dessen verzichtet der pU auf die Durchführung eines indirekten Vergleichs.</p>	<p>„treat-through-design“-Studien weisen grundsätzlich keine ausreichend ähnliche Population im Vergleich mit der Population der Studie OCTAVE SUSTAIN auf, da dieser sowohl aus Respondern als auch Non-Respondern besteht und zusätzlich ausschließlich aus Patienten, welche in der Induktionsphase Placebo erhalten hatten.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
	<p><u>Bewertung der vorgelegten Evidenz</u></p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib wurden keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aus Sicht der AkdÄ erscheint der Ausschluss der Studien OCTAVE INDUCTION1 und OCTAVE INDUCTION2 aufgrund der Behandlungsdauer von lediglich acht Wochen nicht adäquat, da das Erreichen einer Remission ein wichtiges therapeutisches Ziel ist, welches mit der gewählten Beobachtungszeit beurteilt werden kann. Es wird auf eine aktuelle Metaanalyse verwiesen, die darstellt, dass alle RCT mit Biologika bei CU in der Induktionstherapie die primären Endpunkte nach sechs bzw. acht Wochen evaluiert haben (11). Auch gibt es für den Einsatz des Wirkstoffs bei rheumatologischen Erkrankungen keine Hinweise darauf, dass es zwischen Woche 9 und Woche 20 zu einem relevanten Wirkungsverlust kommt.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist es nicht nachvollziehbar, warum der pU einen indirekten Vergleich der Studie OCTAVE SUSTAIN mit Studien mit z. B. TNF-alpha-Antagonisten oder Vedolizumab nicht durchführen kann. Aufgrund der vorgenommenen Stratifizierung müsste der pU in der Lage sein, eine Aufgliederung der Patientenpopulationen vorzunehmen und die Daten zu Tofacitinib-Respondern und Placebo-Respondern getrennt auszuwerten. Indirekte Vergleiche zwischen den hier zu bewertenden Behandlungsoptionen sind publiziert (12).</p> <p>Bonovas et al. verglichen in einer Metaanalyse die Wirksamkeit und die Sicherheit von Tofacitinib und Biologika (Infliximab, Adalimumab, Golimumab und Vedolizumab) bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer CU, die zuvor nicht mit TNF-alpha-Antagonisten behandelt worden waren. Eingeschlossen wurden 15 randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien (n = 3130) zur Induktionstherapie: Alle Wirkstoffe waren</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Placebo überlegen. Die indirekten Behandlungsvergleiche zeigten, dass Infliximab bezüglich des klinischen Ansprechens Adalimumab (Odds Ratio [OR] 2,01; 95 % Konfidenzintervall [CI] 1,36–2,98) und Golimumab (OR 1,67; 95 % CI 1,08–2,59) überlegen war. Infliximab war beiden Wirkstoffen auch bezüglich der Mukosaheilung überlegen (vs. Adalimumab: OR 1,87; 95 % CI 1,26–2,79; vs. Golimumab: OR 1,75; 95 % CI 1,13–2,73) sowie Adalimumab bezüglich der klinischen Remission überlegen (OR 2,10; 95 % CI 1,21–3,64). Keiner der indirekten Vergleiche zwischen Tofacitinib und Biologika zeigte statistisch signifikante Unterschiede. Für die Erhaltungstherapie wurden neun Studien (n = 1776) eingeschlossen, die zeigten, dass alle Wirkstoffe besser wirksam als Placebo waren. Die Evaluation der Sicherheit ergab keine erhöhten Nebenwirkungsraten für die bewerteten Wirkstoffe mit Ausnahme von Infliximab, Vedolizumab könnte sogar einen Vorteil durch geringere Häufigkeit schwerer Nebenwirkungen haben (12).</p> <p>Trigo-Vicente et al. schlossen in einer Metaanalyse 14 Studien an Patienten mit mittelschwerer bis schwerer CU ein, die als Erstlinien-Therapie ein Biologikum (Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Vedolizumab oder Etrolizumab) oder Tofacitinib oder Ozanimod bekamen. In der Induktionstherapie war Infliximab allen anderen Wirkstoffen überlegen bezüglich der Induktion des klinischen Ansprechens und der Remission, während Ozanimod sich überlegen bezüglich der Induktion der Mukosaheilung zeigte. Tofacitinib zeigte die höchste Erhaltungsrate bezüglich klinischer Remission. Das Sicherheitsprofil aller Wirkstoffe war bezüglich schwerer Nebenwirkungen vergleichbar, unter Vedolizumab und Tofacitinib zeigten sich die höchsten Raten bezüglich Infektionen</p>	<p>Tofacitinib könne nicht vorausgesetzt werden, dass Tofacitinib-Responder und Responder auf einen Wirkstoff der zweckmäßigen Vergleichstherapie grundsätzlich vergleichbar seien.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(11).	
	<p><u>Ergebnisse: Nutzen</u></p> <p>Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p>Tofacitinib zeigte in den Zulassungsstudien eine signifikant bessere Wirksamkeit zur Induktion einer Remission als Placebo bei mäßiger/schwerer aktiver CU unter stabiler Therapie mit Mesalazin und/oder Steroiden.</p> <p>Primärer Endpunkt in den Studien OCTAVE INDUCTION1 und OCTAVE INDUCTION2 war der Anteil an Patienten mit klinischer Remission in Woche 8, definiert als Gesamt-Mayo-Score ≤ 2 ohne einzelnen Subscore > 1 und mit einem rektalen Blutungs-Subscore von 0. Sekundäre Endpunkte waren u. a. der Anteil der Patienten mit einer Mukosaheilung und mit einer Verbesserung des endoskopischen Schleimhautbefunds in Woche 8, definiert als endoskopischer Subscore von 0 oder 1. In diesen Endpunkten zeigten sich in beiden Studien statistisch signifikante Unterschiede <i>zugunsten</i> von Tofacitinib.</p> <p>Auch in der Erhaltungstherapie (OCTAVE-SUSTAIN-Studie) zeigte Tofacitinib eine statistisch signifikant bessere Wirksamkeit als Placebo bei mäßiger/schwerer CU. Primärer Endpunkt war der Anteil an Patienten in Remission in Woche 52. Sekundäre Endpunkte waren u. a. der Anteil an Patienten mit Mukosaheilung, mit Verbesserung des endoskopischen Erscheinungsbilds in Woche 52 und mit anhaltender kortikosteroidfreier Remission in Woche 24 und in Woche 52. In diesen Endpunkten zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede <i>zugunsten</i> von Tofacitinib (in</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers zu den Ergebnissen zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>beiden getesteten Dosierungen). Die Ergebnisse der OCTAVE-SUSTAIN-Studie sind aus Sicht der AkdÄ klinisch relevant, insbesondere weil 50 % der initial eingeschlossenen Patienten TNF-alpha-Versager waren. Patientenrelevant ist zudem – insbesondere für bislang refraktäre Fälle –, dass erstmalig ein Therapeutikum mit neuem Wirkansatz vorliegt.</p> <p>Der Effekt von Tofacitinib auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in allen drei Phase-III-Studien erhoben: Scores und Änderung zum Ausgangswert anhand der Euro Quality of Life Questionnaire/Visual Analog Scale (EQ-5D/VAS) sowie anhand von vier Domänen des Work Productivity and Activity Impairment (WPAI-UC). Auch in diesen Endpunkten wurden eine (z. T. statistisch signifikante) Verbesserung <i>zugunsten</i> von Tofacitinib berichtet (8;10).</p> <p>Damit zeigt Tofacitinib einen signifikanten, wenn auch begrenzten therapeutischen Effekt bei Patienten, die auf konventionelle Therapie und/oder TNF-alpha-Antagonisten nicht angesprochen haben.</p> <p>In einem indirekten Vergleich zeigte sich Tofacitinib als den TNF-alpha-Antagonisten bezüglich der Induktionstherapie mindestens vergleichbar bei Patienten mit CU, die nicht mit Biologika vorbehandelt waren (12).</p> <p>Ein möglicher Vorteil von Tofacitinib im Vergleich zu den TNF-alpha-Antagonisten und Vedolizumab sind seine perorale Verabreichung und kurze Halbwertszeit. Auch entfällt bei einer oralen Gabe die Überwachungspflicht bei der Applikation wegen möglicher allergischer Reaktionen. Des Weiteren weist Tofacitinib</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	einen schnellen Wirkungseintritt auf, der möglicherweise klinisch in der schweren, akuten CU relevant sein könnte (13).	
	<p><u>Ergebnisse: Schaden</u></p> <p>Tofacitinib ist ein unspezifischer JAK-Hemmer. Die Langzeiteffekte einer solchen Therapie z. B. auf Zellproliferation sind bisher bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Erkrankungen nicht ausreichend aufgeklärt.</p> <p>Bei JAK-Hemmern gehören Infektionen zu den häufigsten Nebenwirkungen. Infektionen traten in den o. g. OCTAVE-Studien numerisch häufiger unter Tofacitinib (beide Dosierungen) als unter Placebo auf. Auch Herpes-zoster-Infektionen traten unter Tofacitinib häufiger als unter Placebo auf, waren aber nicht schwerwiegend (10;14).</p> <p>In den Studien OCTAVE INDUCTION1 und -2 war der Anteil der Patienten mit Infektionen jeglichen Schweregrades im Tofacitinib-Arm (10 mg; 23,3 % bzw. 18,2 %) höher als im Placebo-Arm (15,6 % bzw. 15,2 %). In der OCTAVE-SUSTAIN-Studie traten Infektionen bei 35,9 % der Patienten im Tofacitinib-Arm mit 5 mg, 39,8 % im Tofacitinib-Arm mit 10 mg und 24,2 % im Placebo-Arm auf. Schwerwiegende Infektionen traten in den Studien SUSTAIN INDUCTION1 und -2 nur unter Tofacitinib (1,3 % bzw. 0,2 %) auf: Analabszess, Cellulitis, <i>Clostridium-difficile</i>-Infektion, Otitis externa, Pneumonie, Furunkel und febrile Infektion. In der OCTAVE-</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers zu den Ergebnissen zu Nebenwirkungen werden zur Kenntniss genommen.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>SUSTAIN-Studie traten schwerwiegende Infektionen bei zwei Patienten (1,0 %) im 5-mg-Tofacitinib-Arm, bei einem Patienten (0,5 %) im 10-mg-Tofacitinib-Arm und bei zwei Patienten (1,0 %) im Placebo-Arm auf: bakterielle Diarrhoe, Divertikulitis, Abszesse und Harnwegsinfektion.</p> <p>Herpes-zoster-Infektionen traten in den Studien OCTAVE INDUCTION1 und -2 nur unter Tofacitinib auf: drei (0,6 %) bzw. zwei (0,5 %) Patienten. In der OCTAVE-SUSTAIN hatten drei (1,5 %) Patienten unter 5 mg Tofacitinib, zehn (5,1 %) unter 10 mg Tofacitinib und ein (0,5 %) Patient unter Placebo eine Herpes-zoster-Infektion. Alle Herpes-zoster-Infektionen waren nicht schwerwiegend und führten nicht zu einem Therapieabbruch.</p> <p>Das Sicherheitsprofil von Tofacitinib weist eine erhöhte Rate an opportunistischen Infektionen wie z. B. Cytomegalievirus-Infektionen bei Patienten über 65 Jahren auf. Dies könnte v. a. in der frühen Behandlungsphase klinisch relevant sein.</p> <p>Weitere im Risk-Management-Plan zu Tofacitinib identifizierte Risiken sind Abnahme der Lymphozyten- und Neutrophilenzahl mit dem Risiko der Neutropenie, Lymphopenie und Anämie; eine Erhöhung der Lipidwerte und eine Hyperlipidämie sowie das Risiko für einen nichtmelanozytären Hautkrebs (8).</p> <p>In den drei o. g. OCTAVE-Studien trat bei fünf Patienten, die Tofacitinib erhielten, und bei einem, der Placebo erhielt, nichtmelanozytärer Hautkrebs auf. Bei fünf Patienten, die Tofacitinib erhielten, und bei keinem im Placebo-Arm, traten kardiovaskuläre Ereignisse auf. Im Vergleich zu Placebo war Tofacitinib mit erhöhten Lipidwerten assoziiert.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Primäre Ziele der medikamentösen Behandlung von CU sind das schnelle Erreichen einer klinischen Remission und die Bewahrung einer langfristigen steroidfreien klinischen und endoskopischen Remission. Aus Sicht der AkdÄ sollte eine optimale Therapie einer mittelschweren bis schweren aktiven CU innerhalb möglichst kurzer Zeit eine vollständige Remission der Krankheitsaktivität erzielen, hierbei möglichst wenig schwerwiegende Nebenwirkungen induzieren und darüber hinaus die Adhärenz der Patienten durch die Anwendungsmodalitäten fördern.</p> <p>Mit den derzeit verfügbaren Therapien gelingt es leider jedoch lediglich bei weniger als der Hälfte der Patienten, innerhalb eines Jahres eine stabile Remission der CU zu erreichen. Es besteht damit unzweifelhaft Bedarf an weiteren wirksamen Therapieoptionen bei Versagen der bisher etablierten Therapie.</p> <p>Zu Fragestellung 1</p> <p>Die Untersuchung von Tofacitinib gegen Placebo ist nicht geeignet, den Stellenwert von Tofacitinib für die Behandlung dieser Patienten zu klären. Eine Untersuchung von Patienten mit CU, die auf die konventionelle Therapie mit Kortikosteroiden nicht bzw. nicht ausreichend angesprochen haben, in einem RCT gegen Placebo hält die AkdÄ in Anbetracht einer bewiesenermaßen wirksamen Therapieoption mit TNA-alpha-Antagonisten für ethisch problematisch. Eine RCT, die Tofacitinib im Vergleich zu TNF-alpha-Antagonisten, insbesondere Infliximab, untersucht, ist für die Nutzenbewertung und als Voraussetzung, den Einsatz von Tofacitinib bei diesen Patienten ärztlich vertreten zu können</p>	<p>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“.</p> <p>In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:</p> <p>a) Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt</p> <p>und</p> <p>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.</p> <p>Zu Patientengruppe a)</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA ein TNF-α-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) bestimmt.</p> <p>Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer keine vergleichenden Studien von Tofacitinib</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erforderlich, fehlt aber derzeit. Aus Sicht der AkdÄ ist es des Weiteren unzureichend, pauschal zwischen vorbehandelten und nicht vorbehandelten Patienten zu unterscheiden, da Patienten mit Nichtansprechen auf Kortikosteroide von Patienten mit Nichtansprechen auf Kortikosteroide und TNF-alpha-Antagonisten zu unterscheiden sind. Ein Zusatznutzen von Tofacitinib ist für diese Patienten damit nicht belegt.</p> <p>Zu Fragestellung 2</p> <p>Für die Beurteilung des Zusatznutzens in dieser Fragestellung ist eine RCT zwingend. Indirekte Evidenz ist vorhanden, reicht aber nicht aus, um Tofacitinib für Therapieversager auf Biologika zu empfehlen, da für diese Patienten Daten zum Wechsel auf einen anderen TNF-alpha-Antagonisten oder Integrin-Inhibitor vorliegen. Aus Sicht der AkdÄ wäre eine dreiarmlige Studie geboten, die Patienten, die auf einen TNF-alpha-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, auf die folgenden Arme randomisiert: anderer TNF-alpha-Antagonist, Vedolizumab oder Tofacitinib. Zum Stellenwert von Tofacitinib bei Patienten, die auf eine Therapie mit Vedolizumab nicht angesprochen haben, gibt es keinerlei Daten, da solche Patienten nicht in den o. g. OCTAVE-Studien eingeschlossen waren. Ein Zusatznutzen von Tofacitinib ist damit auch bei diesen Patienten nicht belegt.</p> <p>Aus ärztlicher Sicht ist es notwendig, dass neue und offensichtlich grundsätzlich wirksame Substanzen, zumal wenn sie mit Vorteilen der leichteren Anwendbarkeit verbunden sind, in RCT im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard untersucht werden und die Studiendaten detailliert und in einer Form veröffentlicht werden, dass der Arzt Nutzen und Risiken der Therapie für die</p>	<p>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.</p> <p>Zu Patientengruppe b)</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	unterschiedlichen Patientengruppen erkennen kann.	
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist ein Zusatznutzen für Tofacitinib in den zur Diskussion stehenden Indikationen nicht belegt. Notwendige Studien, die der Arzt zwingend benötigt, um den Zusatznutzen von Tofacitinib im Vergleich zu den für die jeweilige Situation zugelassenen Therapie zu beurteilen, fehlen und sollten nachgefordert werden.</p> <p>Die AkdÄ empfiehlt eine Befristung des Beschlusses mit der Auflage zur Vorlage weiterer Daten.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Literaturverzeichnis

1. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R et al.: Third european evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. J Crohns Colitis 2017; 11: 649-670.
2. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e. V. (DGVS): S3-Leitlinie: Colitis ulcerosa: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-009l_S3_Diagnostik_Therapie_Colitis_ulcerosa_2018-10.pdf (letzter Zugriff: 11. Dezember 2018). AWMF-Register-Nr. 021/009. Stand: Mai 2018.
3. Truelove SC, Witts LJ: Cortisone and corticotrophin in ulcerative colitis. Br Med J 1959; 1: 387-394.
4. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D et al.: Third european evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: current management. J Crohns Colitis 2017; 11: 769-784.
5. Lindsay JO, Armuzzi A, Gisbert JP et al.: Indicators of suboptimal tumor necrosis factor antagonist therapy in inflammatory bowel disease. Dig Liver Dis 2017; 49: 1086-1091.
6. European Medicines Agency (EMA): Xeljanz® - Tofacitinib: European Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/xeljanz-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 11. Dezember 2018). Procedure No. EMEA/H/C/004214/0000, EMA/CHMP/853224/2016. London, 26. Januar 2017.
7. European Medicines Agency (EMA): Xeljanz® - Tofacitinib: Summary of opinion (post authorisation): https://www.ema.europa.eu/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-xeljanz_en.pdf (letzter Zugriff: 11. Dezember 2018). EMA/CHMP/244920/2018. London, 26. April 2018.
8. European Medicines Agency (EMA): Xeljanz® - Tofacitinib: European Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/xeljanz-h-c-4214-x-0005-epar-assessment-report-variation_en.pdf (letzter Zugriff: 11. Dezember 2018). Procedure No. EMEA/H/C/004214/X/0005/G, EMA/414633/2018. London, 31. Mai 2018.
9. Pfizer Pharma GmbH: Fachinformation "Xeljanz® 5mg/10 mg Filmtabletten". Stand: Juli 2018.
10. Sandborn WJ, Su C, Panes J: Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med 2017; 377: 496-497.
11. Trigo-Vicente C, Gimeno-Ballester V, Garcia-Lopez S, Lopez-Del Val A: Systematic review and network meta-analysis of treatment for moderate-to-severe ulcerative colitis. Int J Clin Pharm 2018; 40: 1411-1419.
12. Bonovas S, Lytras T, Nikolopoulos G et al.: Systematic review with network meta-analysis: comparative assessment of tofacitinib and biological therapies for moderate-to-severe ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2018; 47: 454-465.
13. Berinstein JA, Steiner CA, Regal RE et al.: Efficacy of induction therapy with high-intensity tofacitinib in 4 patients with acute severe ulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2018.
14. Winthrop KL, Melmed GY, Vermeire S et al.: Herpes zoster infection in patients with ulcerative colitis receiving tofacitinib. Inflamm Bowel Dis 2018; 24: 2258-2265.

5.3 Stellungnahme der Takeda GmbH

Datum	12. Dezember 2018
Stellungnahme zu	Tofacitinib/Xeljanz®
Stellungnahme von	Takeda GmbH Byk-Gulden-Str. 2 78467 Konstanz

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anmerkung zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientenpopulation 1:</p> <p><i>„1. Patientinnen und Patienten, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt</i></p> <p><i>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</i></p> <p><i>TNF-α-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab), jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n)“</i></p> <p>Aus Sicht von Takeda erfordert die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie einer Re-Evaluation und Ergänzung um den Wirkstoff Vedolizumab.</p> <p>Gemäß den Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2 VerfO zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist Vedolizumab mindestens als gleichwertig zu den benannten Wirkstoffen zu berücksichtigen. [1]</p> <p>Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2 VerfO zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Das zugelassene Anwendungsgebiet von Entyvio® gemäß Fachinformation lautet „Entyvio ist indiziert für die Behandlung 	<p>Anhand der etablierten Therapiealgorithmen und zugelassenen Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet hat der G-BA eine Aufteilung der Patientengruppen in Patienten,</p> <ul style="list-style-type: none"> • die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt <p>Und</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>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.</p> <p>Zu 1. Zur Behandlung der Colitis ulcerosa kommen als im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel je nach</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNFα)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.“ [2]</p> <p>➤ Somit besteht für Vedolizumab eine gegenüber Tofacitinib deckungsgleiche Zulassung im Anwendungsgebiet „Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie [...] unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben“. [2, 3]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein. ➤ Nicht zutreffend. • Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist. ➤ Vedolizumab hat als bisher einziger Wirkstoff im Anwendungsgebiet „mittelschwere bis schwere aktive Colitis ulcerosa“ das Verfahren der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V durchlaufen. Der Beschluss vom 8. Januar 2015 	<p>Schweregrad der Erkrankung 5-Aminosalizylate (Mesalazin, Sulfasalazin, Olsalazin), Glukokortikoide, Azathioprin, TNF-α-Antagonisten (Infliximab, Adalimumab, Golimumab) und der Integrin-Inhibitor Vedolizumab infrage.</p> <p>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.</p> <p>zu 3. Es liegt eine Entscheidung des G-BA zur Verordnungsfähigkeit von <i>Escherichia coli</i> bei Colitis ulcerosa vor. <i>Escherichia coli</i> wurde vom Verordnungsausschluss nach AM-RL Anlage III Nr. 22 ausgenommen. Die Verordnung von <i>Escherichia coli</i> Stamm Nissle 1917 ist nur zur Behandlung der Colitis ulcerosa in der Remissionsphase bei Unverträglichkeit von Mesalazin erlaubt.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Das zugelassene Anwendungsgebiet von Tofacitinib umfasst ausschließlich Patienten mit aktiver Colitis ulcerosa. Auf Basis</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>weist aus, dass sich anhand der verfügbaren klinischen Studiendaten kein Zusatznutzen, aber auch kein geringerer Nutzen gegenüber Infliximab oder Adalimumab feststellen ließ. [4]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören. <ul style="list-style-type: none"> ➤ Vedolizumab wird gemäß aktueller S3-Leitlinie Colitis Ulcerosa bei verschiedenen Behandlungssituationen als empfohlene Therapieoption aufgeführt, u.a. <ul style="list-style-type: none"> ○ bei der stufenweisen remissionserhaltenden Therapieeskalation (Empfehlung 3.20 mit Evidenzgrad 1 und Empfehlungsgrad A), ebenso wie die eine Anti-TNF-Therapie, [5] ○ für die Behandlung der Colitis ulcerosa mit steroidabhängigem Verlauf (Empfehlung 3.30, Evidenzgrad 2), [5] oder ○ zur Behandlung der Colitis ulcerosa mit nicht ausreichendem Ansprechen auf eine Therapie mit Thiopurinen (Empfehlung 3.31, Evidenzgrad 2). [5] ➤ Die Empfehlungen in den deutschen Leitlinien zum Einsatz von Vedolizumab stimmen dabei im Wesentlichen mit den 2017 erschienenen Leitlinien der European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) überein, in denen eine Behandlung mit Vedolizumab empfohlen wird 	<p>der systematischen Literaturrecherche lassen sich keine Empfehlungen für den Einsatz von <i>Escherichia coli</i> zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa nach Versagen konventioneller Therapie oder einer Therapie mit Biologika ableiten.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> ○ neben TNFα-Antagonisten u.a. bei der Behandlung der steroid-abhängigen Colitis ulcerosa (ECCO statement 11I, Evidenzlevel 2), [6] ○ bei mittelschwerer, aktiver Erkrankung refraktär auf Behandlung mit oralen Steroiden (ECCO statement 11J, Evidenzlevel 2), [6] ○ bei mittelschwerer, aktiver Erkrankung refraktär auf Behandlung mit Thiopurinen (ECCO statement 11K, Evidenzlevel 2), [6] ○ und zur Remissionserhaltung (ECCO statement 12D, Evidenzlevel 1). [6] <ul style="list-style-type: none"> ➤ Die Empfehlungen der aktuellen S3-Leitlinie Colitis Ulcerosa zum Einsatz von Vedolizumab verdeutlichen den etablierten Stellenwert der Behandlung mit Vedolizumab auch in der Patientenpopulation 1 der Nutzenbewertung von Tofacitinib. ➤ Die Leitlinienempfehlungen weisen Vedolizumab neben den TNF-α-Antagonisten als gleichwertige Option in der Behandlung der Patientenpopulation 1 nach konventioneller Therapie aus. ➤ Aus Sicht von Takeda besteht demnach keine Rationale für eine unterschiedliche Einstufung des Wirkstoffs Vedolizumab gegenüber den TNF-α-Antagonisten hinsichtlich des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse im Anwendungsgebiet. <p>Vorgeschlagene Änderung: Vedolizumab wird für alle Patienten im Anwendungsgebiet von</p>	<p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Tofacitinib als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.	ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen, als zweckmäßig erachtet.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss, *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, zuletzt geändert am 16. August 2018, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 07.12.2018 B5, in Kraft getreten am 8. Dezember 2018.* 2018.
2. Takeda Pharma A/S, *Fachinformation ENTYVIO® 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand 08.2018.* 2018.
3. Pfizer Limited, *Fachinformation XELJANZ® 5 mg / 10 mg Filmdoubletten, Stand 07.2018.* 2018.
4. 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 – Vedolizumab vom 8. Januar 2015.* 2015.
5. Authors and Collaborators, *[Updated S3-Guideline Colitis ulcerosa. German Society for Digestive and Metabolic Diseases (DGVS) - AWMF Registry 021/009]. Z Gastroenterol, 2018. 56(9): p. 1087-1169.*
6. Harbord, M., et al., *Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. J Crohns Colitis, 2017. 11(7): p. 769-784.*

5.4 Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GMBH

Datum	14.12.2018
Stellungnahme zu	Tofacitinib/ Xeljanz®
Stellungnahme von	MSD SHARP & DOHME GMBH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Allgemeine Anmerkung zur Zusammenfassung des Abschnitts 2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung (Seiten 9/10 der IQWiG Nutzenbewertung)</p> <p>Die Kritik an der Suchstrategie des pharmazeutischen Unternehmers im EU Clinical Trials Register scheint nachvollziehbar. Jedoch hat eine eigene Suche des IQWiG in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund keine zusätzlichen relevanten Studien für die Nutzenbewertung identifiziert. Dementsprechend erscheint das Gesamtfazit des IQWiG „Die Informationsbeschaffung des pharmazeutischen Unternehmers sei nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen“ so nicht sachgerecht, da die Informationsbeschaffung des pharmazeutischen Unternehmers trotz der Kritik an der Strategie in einem einzigen Register alle relevanten Studien identifizieren konnte.</p>	<p>Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 21, Zeilen 28-33	<p>Anmerkung:</p> <p>In der Nutzenbewertung für Tofacitinib in dem Anwendungsgebiet Colitis Ulcerosa wird vom IQWiG angemerkt, dass die Untersuchung auf eine aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose für Tofacitinib im Verlauf der Behandlung mit dieser Substanz laut Fachinformation anfallen würde und in den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen vernachlässigt worden wäre.</p> <p>Der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels Tofacitinib ist zu entnehmen, dass Patienten vor und während der Anwendung auf eine aktive oder inaktive Tuberkulose (TB) nach geltenden Leitlinien zu testen sind (1). Auch in den Fachinformationen für Golimumab, Adalimumab, Infliximab und Vedolizumab finden sich Hinweise, dass Patienten vor Beginn einer Therapie hinsichtlich einer aktiven und inaktiven TB untersucht werden sollen (2-5). Des Weiteren wird für alle genannten Substanzen eine Untersuchung auf Infektionen (inklusive opportunistische Infektionen) während der jeweiligen Therapie empfohlen – darunter kann auch eine TB-Infektion verstanden werden.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Untersuchungen auf latente oder aktive Tuberkuloseinfektionen während einer Therapie sind keine Leistungen, die ausschließlich bei einer Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel entstehen, sondern die vielmehr bei allen genannten Substanzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie gleichermaßen anzunehmen sind. Da somit keine Unterschiede zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und den zweckmäßigen Vergleichstherapien bestehen, sind die Kosten der Untersuchungen auf latente oder aktive Tuberkuloseinfektionen sowohl vor, als auch während der Therapie zu vernachlässigen.</p>	

Literaturverzeichnis

1. PFIZER PHARMA GmbH. Fachinformation XELJANZ. Stand: Juli 2018.
2. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Humira. Stand: Juli 2018.
3. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation REMICADE. Stand: Juli 2018.
4. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation Simponi. Stand: September 2018.
5. Takeda Pharma A/S. Fachinformation ENTYVIO. Stand: August 2018.

5.5 Stellungnahme der Amgen GmbH

Datum	<< 16.Dezember.2018 >>
Stellungnahme zu	<< Tofacitinib/ Xeljanz® (Colitis ulcerosas) >>
Stellungnahme von	<< Amgen GmbH >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver <i>Colitis ulcerosa</i>, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr ansprechen oder diese nicht vertragen haben (1).</p> <p>Die Amgen GmbH ist der Hersteller und Vertreiber des Biosimilars Amgevita® (Adalimumab), das u.a. in der Indikation Colitis ulcerosa zugelassen ist (2). Amgen nimmt daher als betroffener pharmazeutischer Unternehmer im Sinne von § 19 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA am Stellungnahmeverfahren innerhalb der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Tofacitinib (Xeljanz®) in der oben genannten Indikation teil.</p> <p>Der G-BA hat am 03.12.2018, die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Tofacitinib in der Indikation Colitis ulcerosa veröffentlicht.</p> <p>Das IQWiG untersuchte zwei Teilpopulationen, für die vom G-BA jeweils eine spezifische zVT festgesetzt wurde, die in beiden Teilpopulationen Adalimumab als mögliche Vergleichssubstanz nennt (3).</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>
<p>Position von Amgen:</p> <p>Für die Ableitung eines Zusatznutzens in der Indikation Colitis ulcerosa werden vom IQWiG randomisierte kontrollierte Studien mit einer</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Minstdauer von 12 Monaten gefordert (3, S.5). Diese Forderung weicht von den Einschlusskriterien des pU von 20 Wochen Mindeststudiendauer ab. Der pU begründet die Festlegung auf eine Studiendauer von ≥ 20 Wochen im Modul 4B: „Bezüglich der Studiendauer wurde gemäß G-BA-Beratungsgespräch vom 11. Januar 2018 (...) eine Studiendauer von mindestens 20 Wochen als in dieser Indikation adäquat zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V angesehen.“ (4, S.17). Das IQWiG begründet seine Festlegung auf 12 Monate Mindestdauer auf ebendieses Beratungsgespräch in dem „...jedoch für eine chronische Erkrankung wie der Colitis ulcerosa zur Untersuchung der Remissionserhaltung eine Studiendauer von mindestens 12 Monaten genannt.“ wird (3). Ferner bezieht sich das IQWiG in der Festlegung der Mindestdauer auf eine Empfehlung der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) (5).</p> <p>Die Empfehlungen zur Studiendauer im zitierten Dokument der EMA sind differenziert zu betrachten. Je nach Zielsetzung einer randomisierten kontrollierten Studie werden Kurzzeit- und Langzeitstudien unterschieden und unterschiedlich lange Mindestdauern genannt (5, S11.).</p> <p>Aus den Ausführungen in Modul 3B des pU und der Nutzenbewertung des IQWiG bleibt unklar, ob sich die Mindestdauer auf zwei unterschiedliche Therapieziele in der Behandlung der Colitis ulcerosa beziehen. Der pU nennt als primäre Therapieziele bei der Behandlung der Colitis ulcerosa die rasche Einleitung einer Remission und nach deren Erreichen eine möglichst lange Aufrechterhaltung ohne Langzeitgabe von Kortikosteroiden (6; S.32). Das IQWiG bezieht sich in der Festlegung der Mindestdauer jedoch nur auf das zweite Therapieziel, die Remissionserhaltung (3).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hier sollte der genaue Inhalt des Beratungsgesprächs vom 11. Januar 2018 transparent gemacht werden, da eine definierte Mindeststudiendauer Relevanz für die Durchführung weiterer Studien in der Indikation Colitis ulcerosa hat.</p> <p>Weiterhin sollte geklärt werden, ob für die Therapieziele „rasche Einleitung der Remission“ und „Remissionserhaltung“ entsprechend den Empfehlungen der EMA unterschiedlich lange Beobachtungsdauern angesetzt werden sollten.</p>	
<p>Position von Amgen:</p> <p>In Modul 3B wird vom pU ausgeführt, dass bei Adalimumab ein Eskalieren gemäß Fachinformation von einer zweiwöchentlichen auf eine wöchentliche Behandlung bei Patienten mit Wirkverlust positive Effekte erzielt werden, möglicherweise auch bei initial nicht auf die Behandlung ansprechenden Patienten. Dabei wird der Anteil der Patienten, die innerhalb der ersten drei Jahre auf eine wöchentliche Behandlung eskalieren mit 20,4% angegeben (6). Der pU führt dann weiter aus, dass weitere Anwendungseinschränkungen zu Adalimumab und anderen Substanzen in Tabelle 3-4 des Moduls 3B aufgelistet sind (6).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Eskalierung auf eine wöchentliche Gabe sollte nicht als Anwendungseinschränkung interpretiert werden, vielmehr stellt sie die Möglichkeit einer Therapieoptimierung dar.</p>	<p>Der Einwand des Stellungnehmers wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Pfizer Ltd. Fachinformation Tofacitinib - XELJANZ 5 mg / 10 mg Filmtabletten; Stand: Juli 2018. 2018.
2. Amgen GmbH. Fachinformation Adalimumab - Amgevita® 20 mg / 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Amgevita® 40 mg Injektionslösung im Fertigpen; Stand: Oktober 2018. 2018.
3. IQWiG. Tofacitinib (Colitis ulcerosa) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2018 [Zugriff: 03.12.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2555/2018-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Tofacitinib_D-374.pdf
4. Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung Tofacitinib (Xeljanz); Modul 4B: Colitis ulcerosa [online]. 2018 [Zugriff: 03.12.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2554/2018-08-14_Modul4B_Tofacitinib.pdf
5. European Medicines Agency. Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of ulcerative colitis [online]. 28.06.2018 [Zugriff: 04.12.2018]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-development-new-medicinal-products-treatment-ulcerative-colitis-revision-1_en.pdf.
6. Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung Tofacitinib (Xeljanz); Modul 3B: Colitis ulcerosa [online]. 2018 [Zugriff: 03.12.2018]. URL: www.g-ba.de/downloads/92-975-2552/2018-08-14_Modul3B_Tofacitinib.pdf

5.6 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Datum	17. Dezember 2018
Stellungnahme zu	Tofacitinib/ Xeljanz® Vorgangsnummer 2018-09-01-D-374
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

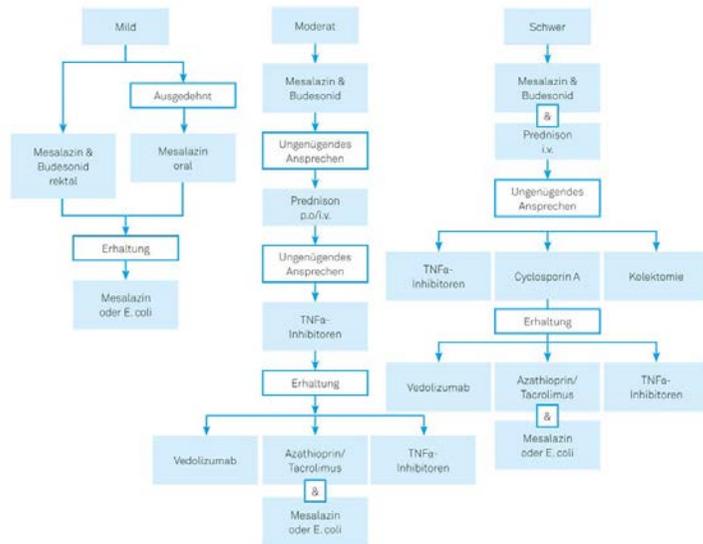
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 3. Dezember 2018 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Tofacitinib (Xeljanz®) veröffentlicht (https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/380/).</p> <p>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. Das Indikationsgebiet umfasst zwei Fragestellungen:</p> <ol style="list-style-type: none">(1) Patienten, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt(2) Patienten, die auf ein Biologikum, wie einen TNF-alpha-Inhibitor oder Integrin-Inhibitor, unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA für Fragestellung (1) ein TNF-alpha-Inhibitor (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) und für Fragestellung (2) ein TNF-alpha-Inhibitor (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder der integrin-Inhibitor Vedolizumab fest.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
----------------------	---

Therapiealgorithmus

Originalwortlaut:

Dossier, Modul 3B, S.34:



Anmerkung:

Der Therapiealgorithmus entspricht nicht der nationalen Leitlinie oder der internationalen Leitlinie. Nach aktueller nationaler Leitlinie hängt die Wahl und die Dauer der geeigneten Schub- und Erhaltungstherapie von der Erkrankungsausbreitung, dem Erkrankungsverlauf (Häufigkeit und Schweregrad der Erkrankungsschübe), Ansprechen und Nebenwirkungen auf vorangegangene Therapien, Schweregrad des letzten Erkrankungsschubes, der remissionsinduzierenden Medikation, der Sicherheit der remissionserhaltenden Therapie und dem Potential

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einer Dysplasie und Krebsprävention ab (1). Hierbei wird zwischen einem komplizierten und nicht komplizierten Verlauf unterschieden und nicht primär nach dem Schweregrad mild, moderat und schwer. Tacrolimus wird bei CU nicht als Erhaltungstherapie eingesetzt und empfohlen. Damit stimmt die nationale Leitlinie mit der internationalen ECCO-Leitlinie von 2017 überein (2).</p>	
<p>Kontraindikationen bei TNF- α- Inhibitoren</p> <p><u>Originalwortlaut:</u> Dossier, Modul 3B, S.39: „So gibt es beispielsweise, anders als bei TNF-α-Inhibitoren, keine Bedenken gegen einen Einsatz bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Tofacitinib ist somit in der Lage, auch Patienten zu erreichen, für die aufgrund von Kontraindikationen kaum noch therapeutische Optionen zur Verfügung stehen und dadurch einen wichtigen Beitrag zur Linderung des oben beschriebenen therapeutischen Bedarfs in der Indikation zu leisten.“</p> <p><u>Anmerkung:</u> Der Aussage, dass es bei TNF-α-Inhibitoren Bedenken beim Einsatz bei Patienten mit Herzinsuffizienz gibt, wird nicht zugestimmt. Bei TNF-Antagonisten, beispielsweise Adalimumab, ist nur eine Kontraindikation bei mäßiger bis schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III/IV) (siehe Abschnitt 4.4) vorhanden (3). Ansonsten sind die Kontraindikationen bei Tofacitinib ähnlich wie bei TNF-Antagonisten. Bei Tofacitinib sind zudem noch weitere Kontraindikationen, wie schwere Leberfunktionsstörung und Schwangerschaft und Stillzeit vorhanden</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
(4).	
<p>Daten aus kontrollierten Studien zur Wirksamkeit bei Patienten nach vorherigem Therapieversagen auf einem TNF-α-Inhibitor</p> <p><u>Originalwortlaut:</u> Dossier, Modul 3B, S.37: „Keine Daten aus kontrollierten Studien zur Wirksamkeit bei Patienten nach vorherigem Therapieversagen auf einem TNF-α-Inhibitor (Ausnahme: Daten, die eine fehlende Wirksamkeit von Adalimumab bei sekundären TNF-α-Inhibitor-Nonrespondern zeigen (147, 148)).“</p> <p><u>Anmerkung:</u> Dieser Aussage kann nicht ganz zugestimmt werden, es gibt beispielweise die Zulassungsstudie für Colitis Ulcerosa ULTRA 2 (Zulassungsstudie CU), welche Biologika-erfahrene Patienten, welche eine vorherige Therapie mit einem TNF-α-Inhibitor außer Adalimumab entweder nicht vertragen haben oder unzureichendes Ansprechen hatten, einschloß (5). Somit steht weitere Evidenz aus kontrollierten Studien zur Wirksamkeit bei Patienten nach vorherigem Therapieversagen auf einem TNF-α-Inhibitor zur Verfügung.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>
<p>Behandlung mit multiplen Wirkstoffen</p> <p><u>Originalwortlaut:</u> Dossier, Modul 3B, S.37:</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>„Die Behandlung mit multiplen Wirkstoffen bedeutet einen Rückschritt, da sie mit zunehmend komplexen zusätzlichen Dosen und kumulativen Nebenwirkungen verbunden ist. So müssen zur Optimierung der Wirksamkeit und zur Vermeidung von Immunogenität häufig zusätzliche Immunosuppressiva gegeben werden (147, 159).“</p> <p><u>Anmerkung:</u> Studien haben gezeigt, dass eine Kombination von Adalimumab mit Azathioprin keinen Zusatznutzen hat (bei Morbus Crohn), im Gegensatz zu Infliximab. Hier wird durch die Kombination die Wirksamkeit von Infliximab (Unterdrückung der Antikörperbildung) verbessert (6-9). Bei Adalimumab geht es um die Dosisflexibilität und nicht um die Verbesserung der Wirksamkeit (9).</p>	
<p>Untersuchung auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose</p> <p><u>Originalwortlaut:</u> Dossier, Modul 3B, S.88: “ Adalimumab Gemäß der Fachinformation müssen Patienten bei einer Therapie mit Adalimumab im Hinblick auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose, vor, <u>während (einmal monatlich)</u> und nach der Behandlung engmaschig überwacht werden. Dementsprechend werden zwölf Untersuchungen pro Jahr kalkuliert.“</p> <p><u>Anmerkung:</u> Die hier gemachten Angaben stimmen nicht mit der Aussage der</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zitierten Ursprungsquelle, der Humira®-Fachinformation, überein. Laut Humira®-Fachinformation muss die Untersuchung von Patienten im Hinblick auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose, vor, während und nach Behandlung mit Humira engmaschig erfolgen. Allerdings wird die Formulierung <u>„engmaschige Kontrolle während der Therapie“ nicht mit einer monatlichen Kontrolle gleichgesetzt</u>, da die Entscheidung über die Kontrollintervalle, abhängig vom jeweiligen Patientenzustand, dem behandelnden Arzt obliegt (3). Aus diesem Grund fallen nicht, wie oben angegeben, zwölf Infektionsuntersuchungen pro Jahr an. Daher ergeben sich hierfür weniger anfallende Kosten durch zusätzliche GKV-Leistungen.</p>	<p>nicht aufgeführt.</p>
<p>Hautuntersuchungen bei Adalimumab</p> <p><u>Originalwortlaut:</u> Dossier, Modul 3B, S.88: „Es wird empfohlen die Patienten vor und während der Behandlung (<u>einmal pro Jahr</u>) auf das Vorliegen von nicht-melanomartigen Hauttumoren zu untersuchen.“</p> <p><u>Anmerkung:</u> In der oben zitierten Humira®-Fachinformation wird nicht eine jährliche Untersuchung auf das Vorliegen von nicht-melanomartigen Hauttumoren, sondern eine Untersuchung vor und während der Behandlung mit Humira empfohlen (3). Eine <u>Empfehlung für ein konkretes Untersuchungsintervall liegt nicht vor</u>. Daher ergeben sich hierfür weniger anfallende Kosten durch zusätzliche GKV-Leistungen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Kucharzik T, Dignass, A.U., Atreya, R., Bokemeyer, B., Esters, P., Herrlinger, K., Kannengießer, K., Kienle, P., Langhorst, J., Lügering, A., Schreiber, S., Stallmach, A., Stein, J., Sturm, A., Teich, N., Siegmund, B. Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). *Z Gastroenterol.* 2018;56:1087-169.
2. Harbord M, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2017:1-24.
3. AbbVie Ltd. Fachinformation Humira® 40mg/ 0,4ml Injektionslösung in Fertigspritze. 2018.
4. Pfizer Ltd. Fachinformation XELJANZ® 5 mg / 10 mg Filmtabletten. 2018.
5. Sandborn WJ, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2012;142(2):257-65.e1-3.
6. Schaik, et al. Influence of Combination Therapy with Immune Modulators on Anti-TNF Trough Levels and Antibodies in Patients with IBD. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20:2292-8.
7. Matsumoto T, et al. Adalimumab Monotherapy and a Combination with Azathioprine for Crohn's Disease: A Prospective, Randomized Trial. *Journal of Crohn's & colitis.* 2016;10:1259-66.
8. Colombel JF, et al. Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease. *The New England Journal of Medicine.* 2010;362:1383-95.
9. Sultan KS, Berkowitz, J.C., Khan, S. Combination therapy for inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2017;8(2):103-13.

5.7 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V.

Datum	17.12.2018
Stellungnahme zu	Tofacitinib
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. R. Atreya, Erlangen; PD Dr. Niels Teich, Leipzig

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bedeutung der chronischen entzündlichen Darmerkrankungen mit besonderer Betrachtung der Colitis ulcerosa</p> <p>Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) mit ihren beiden Hauptentitäten Morbus Crohn und Colitis ulcerosa stellen wichtige, immunologisch vermittelte Erkrankungen auf dem Gebiet der Gastroenterologie dar. In Deutschland allein leiden etwa 320.000 Menschen an CED¹⁻³ und auf Europa bezogen kann von ca. 2.5 – 3 Millionen betroffenen Patienten ausgegangen werden.⁴ Die CED Inzidenz stieg in den industrialisierten Ländern in den letzten Jahren weltweit an, wodurch die klinische Relevanz dieser Erkrankungen steigt.⁵ Morbus Crohn und Colitis ulcerosa zeichnen sich durch akute und chronische, in Schüben verlaufende destruiierende Entzündungen der intestinalen Schleimhaut aus und gehen mit klinischen Symptomen wie starken Diarrhöen, mukosalen Blutungen, abdominalen Schmerzen, Wachstumsverzögerung oder ausbleibendes Wachstum bei Kindern, allgemeine Leistungsminderung, Fatigue, sowie vielfältige Mangelerscheinungen.¹⁻³ Wenngleich klinisch dominant der Dickdarm betroffen ist, handelt es sich um eine potentiell schwerwiegende entzündliche Systemerkrankung mit einem deutlich erhöhten Risiko mutilierender und/oder lebensbedrohlicher extraintestinaler Manifestationen, wie z.B. Gelenkbeschwerden, Augenentzündungen, Hautveränderungen sowie zerebralen und zentral-vaskulären thrombembolischen Komplikationen.⁶ Da sich diese Erkrankungen gehäuft in jüngeren Lebensjahren manifestieren und die Lebenserwartung über alle Patienten gesehen nur wenig eingeschränkt ist, leidet ein großer Teil der Patienten lebenslang an den teilweise schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung.¹⁻³ Die Einschränkung der Lebensqualität und der Berufsfähigkeit spiegelt sich auch in den hohen gesundheitsökonomischen Kosten wider, die ca. 4,6-5,6 Milliarden Euro pro</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. R. Atreya, Erlangen; PD Dr. Niels Teich, Leipzig

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Jahr in Europa betragen.⁷ Die betroffenen Patienten sind insbesondere durch ein krankheitsbedingt erhöhtes Darmkrebsrisiko (Colitis-assoziiertes Kolonkarzinom) zusätzlich belastet. Das Krebsrisiko korreliert hierbei mit der Entzündungsaktivität, der Ausdehnung der Darmentzündung und der Schubfrequenz der CED, was die Notwendigkeit einer optimalen antiinflammatorischen Therapie dieser Erkrankungen unterstreicht.^{1,2}</p> <p>Die zugrundeliegenden Ursache der Colitis ulcerosa ist trotz umfangreicher wissenschaftlicher Forschungsaktivitäten in den letzten Jahren weiterhin relativ unbekannt geblieben. Aktuell geht man davon aus, dass die Colitis ulcerosa eine multifaktorielle Genese hat, welche eine genetische Suszeptibilität, Umweltfaktoren, und mikrobielle Antigene beinhalten, welche letztendlich zu einer gesteigerten intestinalen Immunantwort führen. Es konnte nachgewiesen werden, dass die überschießende Immunantwort eine entscheidende Rolle in der Pathogenese dieser Erkrankung spielt. Entsprechend kommt der gezielten therapeutischen Modulation der Immunantwort ein entscheidender Stellenwert in der erfolgreichen Behandlung der Colitis ulcerosa zu.⁸⁻¹⁰</p> <p>Aufgrund der sehr komplexen und noch immer nicht vollständig verstandenen Pathogenese der Colitis ulcerosa existiert kein kausaler Therapieansatz. Etablierte Therapiestrategien umfassen anti-inflammatorische Medikamente (z.B. 5-Aminosalicylate, Kortikosteroide), Immunsuppressiva (z.B. Thiopurine) und Biologika (z.B. anti-Tumor Nekrosefaktor (TNF) Antikörper, anti-Adhäsionsmolekül Antikörper Vedolizumab). Das Ziel der etablierten Behandlungsstrategien besteht in erster Linie in einer erfolgreichen Symptomkontrolle und einer Abheilung der mukosalen Entzündungsaktivität. Allerdings sprechen leider nicht alle Patienten auf diese Therapieverfahren an. Trotz der bisher zur Verfügung stehenden Therapieoptionen erreichen immer noch weniger als 30 % aller CED-Patienten eine Langzeitremission. Klinisch relevant sind v.a. ein primär fehlendes Therapieansprechen oder ein sekundärer</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. R. Atreya, Erlangen; PD Dr. Niels Teich, Leipzig

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wirkverlust auf eine Therapie mit Azathioprin, anti-TNF-Antikörpern oder dem anti-Adhäsionsmolekül Antikörper Vedolizumab. Die Rate primären Therapieversagens auf anti-TNF Antikörper in randomisierten kontrollierten Studien bei Morbus Crohn wird mit ca. 37% angegeben.¹¹ Bei anti-TNF Antikörpern ist ein sekundärer Wirkverlust von 13% pro Jahr bei Morbus Crohn beschrieben worden.¹² Diese Daten können entsprechend auch auf die Colitis ulcerosa übertragen werden.¹³⁻¹⁶ Im Rahmen einer Vedolizumab-Therapie ist ebenfalls nur bei einer Subgruppe von Colitis ulcerosa Patienten ein klinisches Ansprechen zu verzeichnen.¹⁷</p> <p>Bei zahlreichen Patienten mit Colitis ulcerosa muss aufgrund therapierefraktärer Verläufe oder maligner Komplikationen eine Kolektomie/Proktokolektomie durchgeführt werden. Diese Operationstechnik wird gelegentlich als Heilung der Erkrankung dargestellt, ist aber mit einer oftmals lebenslang erhöhten Stuhlfrequenz, dem Risiko einer chronischen Pouchitis, sowie einer erhöhten Rate an Infertilität und nächtlicher Inkontinenz verbunden.</p> <p>Diese Daten veranschaulichen, dass alternative therapeutische Strategien zur erfolgreichen Therapie der Colitis ulcerosa dringend erforderlich sind. Das Ziel von neueren Therapieverfahren liegt darin, gezielt in spezielle Pathomechanismen einzugreifen, die der Entzündungsreaktion im Darm zugrunde liegen. Da die überschießende Aktivierung des intestinalen Immunsystems eine zentrale Rolle innerhalb der Pathogenese einnimmt, stellen die mukosalen Immunzellen und die von ihnen in pathologisch gesteigerten Mengen produzierten pro-inflammatorischen Zytokine interessante therapeutische Angriffspunkte dar. Es ist diesbezüglich bekannt, dass eine dysregulierte und überschießende Produktion von pro-inflammatorischen Zytokinen, wie z.B. Interleukin (IL)-6, IL-23 und TNF, im Blut und in der Darmschleimhaut von Colitis ulcerosa Patienten maßgeblich am Verlust der</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. R. Atreya, Erlangen; PD Dr. Niels Teich, Leipzig

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
intestinalen Zell- und Gewebshomöostase beteiligt ist. Zytokine und ihre abhängigen Signalwege stellen daher vielversprechende Angriffspunkte für eine therapeutische Modulation der CED Pathogenese dar. ¹⁸	
Stellungnahme zu spezifischen Aspekten	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Nachfolgend soll aus Sicht der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) die Frage erörtert werden, ob der Einsatz von Tofacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen 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 mit einem Zusatznutzen verbunden ist.</p> <p>In Analogie zum Zulassungsstatus und zur Nutzenbewertung des IQWiG soll diese Betrachtung für die nachfolgend genannten zwei Patientengruppen dargestellt werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anti-TNF-α-Antikörper-naive Patienten mit Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt 2. Colitis ulcerosa-Patienten, die auf ein Biologikum, wie ein TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor, unzureichend angesprochen 	<p>Die zusammenfassenden Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung vorliegt.</p> <p>Ad 1. Anti-TNF-α-Antikörper-naive Patienten mit Colitis ulcerosa</p> <p>Laut Verfahrensordnung des G-BA liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen vor, wenn gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens erreicht wird, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung oder eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen.</p> <p>Bezüglich dieser Fragestellung liegen keine Studien zum direkten Vergleich von Tofacitinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (anti-TNF-α-Antikörper) vor, welche den erforderlichen Einschlusskriterien (randomisierte kontrollierte Studie mit einer Mindestdauer von 12 Monaten) entspricht.</p> <p>Auch ein indirekter Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit dem Brückenkomparator Placebo kann aufgrund der unterschiedlichen Studiendesigns nicht gezogen werden.</p> <p>Für Tofacitinib kann damit für diese Fragestellung kein belegter</p>	<p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA ein TNF-α-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) bestimmt.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden.</p> <p>Ad 2. Anti-TNF-α-Versager mit Colitis ulcerosa</p> <p>Für Colitis ulcerosa Patienten mit primär oder sekundär unzureichendem Ansprechen, Unverträglichkeit oder erhöhtem Nebenwirkungsprofil gegenüber einem Biologikum ist leitliniengerecht kein Therapiestandard definiert, da die aktuellen Studien zum Einsatz von Tofacitinib bei Colitis ulcerosa erst nach Erstellung der aktuellen Leitlinien der DGVS (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten)² und ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation)¹ vorlagen. Nach vorheriger erfolgloser Behandlung mit Vedolizumab können sukzessive die anti-TNF Antikörper angewandt werden. Nach vorheriger erfolgloser Behandlung mit einem anti-TNF Antikörper können weitere anti-TNF Antikörper oder Vedolizumab angewandt werden. Die Behandlung mit einem anti-TNF Antikörper nach zuvor erfolgter erfolgloser Behandlung mit einem Vertreter derselben Substanzklasse weist regelhaft eine verminderte Effektivität auf, welche bei weniger als 20% der Patienten ein Ansprechen zeigt. Es liegen hierzu aber keine kontrollierten randomisierten Studien vor. Bei primärem oder sekundärem Versagen oder Intoleranz auf eine vorherige anti-TNF Antikörper Therapie weist Vedolizumab eine klinische Effektivität auf und ist dementsprechend auch dafür</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zugelassen worden. Es liegen bislang keine kontrollierten randomisierten Studien für die Effektivität von anti-TNF Antikörpern nach primärem oder sekundärem Versagen oder Intoleranz von Vedolizumab vor.</p> <p>Alternativ ist nach entsprechendem Versagen auf biologische Therapien auch die Durchführung einer Kolektomie/Proktokolektomie indiziert. Diese ist aber oftmals mit postoperativen Komplikationen, dem Risiko einer chronischen Pouchitis und erhöhter Infertilität verbunden. Aufgrund dieser Nebenwirkungen wird diese Therapieoption oftmals von den Patienten abgelehnt und alternative therapeutische Optionen mit begrenztem Wirksamkeitsnachweis wahrgenommen (Cyclosporin A, Tacrolimus).²</p> <p>Bezüglich der Fragestellung liegen keine Studien zum direkten Vergleich von Tofacitinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (anti-TNF-α-Antikörper, Vedolizumab) vor, welche den erforderlichen Einschlusskriterien (randomisierte kontrollierte Studie mit einer Mindestdauer von 12 Monaten) entspricht. Auch ein indirekter Vergleich gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien mit dem Brückenkomparator Placebo kann aufgrund der unterschiedlichen Studiendesigns nicht gezogen werden.</p> <p>Für Tofacitinib kann damit für diese Fragestellung kein belegter Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>festgestellt werden.</p> <p>Tofacitinib weist dennoch für mittelschwere bis schwer aktive Colitis ulcerosa Patienten, welche auf entsprechende Behandlungen mit konventionellen Therapien oder Biologika unzureichend angesprochen haben oder eine Behandlungsunverträglichkeit aufweisen eine wichtige therapeutische Alternative dar. Für diese Gruppe an Patienten besteht ein hoher Bedarf an effektiven Behandlungsmöglichkeiten bzw. Therapiealternativen. Die Studiendaten belegen, dass die Tofacitinib-Behandlung bei einer Subgruppe von mittelschwer bis schwer aktiven Colitis ulcerosa Patienten das Erreichen von vordringlichen Therapiezielen ermöglichen kann (Induktion klinische Remission, Erhaltung klinische Remission, Mukosaheilung).</p> <p>Eine internationale, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-2-Studie schloss 194 Patienten mit mittel- bis schwerer Colitis ulcerosa ein. Davon waren 16 von 33 (48%) erfolglos mit einem Immunsuppressivum behandelt worden. Weiterhin waren 10 von 33 (30%) der mit Tofacitinib 2x 10 mg/Tag behandelten Patienten mit einem anti-TNF Antikörper vorbehandelt worden und 6/33 (18%) wiesen hier ein fehlendes Ansprechen innerhalb der letzten 12 Monate auf.¹⁹ Der primäre Endpunkt wurde als klinisches Ansprechen nach 8 Wochen Induktions-Therapie mit Tofacitinib definiert (absolute Reduktion des Mayo-Scores um ≥ 3 Punkte, relativer Mayo-Abfall $\geq 30\%$ und absoluter rektaler</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Blutungsscore von ≤ 1). Der primäre Endpunkt wurde mit der jetzt zugelassenen Induktionstherapie von Tofacitinib 10 mg 1-0-1 (61% Ansprechrate) im Vergleich zur Placebo-Gruppe (42% Ansprechrate) statistisch signifikant ($p=0,10$) erreicht. Relevante sekundäre Endpunkte wie klinische Remission (Mayo Score ≤ 2, kein subscore ≥ 1 und rektaler Blutungsscore =0) wurden mit 48% vs. 10% oder endoskopische Remission (Mayo endoskopischer subscore ≤ 1) mit 30% vs. 2% statistisch signifikant ($p < 0,001$; $p < 0,001$) erreicht.</p> <p>In der Subgruppenanalyse, bei allerdings eingeschränkter Fallzahl, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied bei dem klinischen Ansprechen zu Woche 8 bei Tofacitinib 2x10 mg/Tag Behandlung zwischen den anti-TNF Antikörper exponierten und nicht-exponierten Patienten. Eine klinische Wirksamkeit der Tofacitinib Therapie bei anti-TNF vorbehandelten Patienten kann somit zumindest indirekt belegt werden.¹⁹</p> <p>Das klinische Entwicklungsprogramm OCTAVE (Oral Clinical Trials for tofacitinib in ulcerative colitis global clinical development program) mit den Phase-III-Studien OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2 und OCTAVE Sustain sowie der offenen Phase-III-Verlängerungsstudie OCTAVE Open, untersuchte nachfolgend ebenfalls die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tofacitinib bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa. Die untersuchten Endpunkte schlossen klinische</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Remission, Mukosaheilung, klinisches Ansprechen, anhaltende Remission, anhaltende steroidfreie Remission sowie den Effekt auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität ein. Alle Patienten mussten bei Einschluss entweder ein Therapieversagen oder nicht tolerierbare Nebenwirkungen auf systemische Steroide, Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Infliximab oder Adalimumab aufweisen.²⁰ Da das Studienprogramm vor der Zulassung von Vedolizumab begonnen wurde, war Vedolizumab nicht Teil der erlaubten Vortherapien.</p> <p>An den Studien OCTAVE Induction 1 und 2 nahmen insgesamt 598 beziehungsweise 541 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa (Mayo-Score 6 bis 12) teil. Die Patienten wurden im Verhältnis vier zu eins auf eine Behandlung mit Tofacitinib (10 mg zweimal täglich) oder Placebo randomisiert. Endpunkt war eine klinische Remission (Mayo Score ≤ 2, kein subscore ≥ 1 und rektaler Blutungsscore =0) nach acht Wochen. Den primären Endpunkt erreichten in der OCTAVE-Induction-1-Studie in der Tofacitinib-Gruppe 18,5% der Patienten gegenüber 8,2% in der Placebo-Gruppe ($p=0,007$). In der OCTAVE-Induction-2-Studie erreichten 16,6% in der Tofacitinib gegenüber 3,6% in der Placebo-Gruppe eine klinische Remission ($p<0,001$).</p> <p>593 Patienten, die in der Induktionsphase ein Ansprechen (absolute Reduktion des Mayo-Scores um ≥ 3 Punkte, relativer Mayo-Abfall $\geq 30\%$ und absoluter rektaler Blutungsscore von ≤ 1) erreicht</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>hatten, nahmen an der Anschlussstudie OCTAVE Sustain teil. Sie wurden bis zur 52. Woche mit Placebo oder mit Tofacitinib 5 oder 10 mg zweimal täglich weiterbehandelt. Endpunkt war eine Remission in Woche 52. Dieses Ziel erreichten in der 5-mg-Tofacitinib-Gruppe 34,3% der Patienten und in der 10-mg-Tofacitinib-Gruppe 40,6% der Patienten gegenüber 11,1% der Patienten in der Placebo-Gruppe(p<0,001)</p> <p>In OCTAVE 1 waren 254 von 476 (53,4%) der mit Tofacitinib (2x10 mg/Tag) behandelten Patienten einem anti-TNF Antikörper gegenüber exponiert. Dabei weisen 243 (51,1%) eine unzureichendes Ansprechen auf die anti-TNF Therapie auf. Bei OCATVE 2 waren 234 von 429 (54,5%) der mit Tofacitinib (2x10 mg/Tag) behandelten Patienten einem anti-TNF Antikörper gegenüber exponiert. Dabei weisen 222 (51,7%) eine unzureichendes Ansprechen auf die anti-TNF Therapie auf. Bei dem primären Endpunkt klinisches Ansprechen zu Woche 8 zeigte sich eine vergleichbare klinische Effektivität mit der Tofacitinb (2x10 mg/Tag) Behandlung zwischen den anti-TNF exponierten und nicht-exponierten Patienten, sowie zwischen den anti-TNF refraktären und nicht-refraktären Patienten. Es zeigte sich ebenfalls eine vergleichbare klinische Effektivität zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf den sekundären Endpunkt mukosale Heilung.</p> <p>Diese Daten weisen auf eine klinische Wirksamkeit der Tofacitinib</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapie bei anti-TNF vorbehandelten Patienten hin.</p> <p>Bewertung</p> <p>Die Wertigkeit von Tofacitinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle immunmodulierende Therapie oder einen TNF-Blocker unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder nicht vertragen haben ist, ist aufgrund der vorgelegten Daten aus dem OCTAVE-Programm wissenschaftlich gesichert. Nicht adressiert wurde bislang der Direktvergleich einer Therapie mit Tofacitinib mit einer individuell noch nicht genutzten Therapielinie (wie z.B. einem zweiten TNF-Blocker nach <i>Sekundärversagen</i> des primär eingesetzten TNF-Blockers oder insbesondere des mittlerweile zur Behandlung zugelassenen Integrinantagonisten Vedozilumab). Wie bereits erwähnt, kann daher kein genereller Zusatznutzen gegenüber den zugelassenen Therapieoptionen belegt werden.</p>	<p>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.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

1. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *Journal of Crohn's & colitis* 2012;6:991-1030.
2. Kucharzik T et al. Updated S3-Guideline Colitis ulcerosa. German Society for Digestive and Metabolic Diseases (DGVS) - AWMF Registry 021/009]. *Z Gastroenterol.* 2018; 56:1087-1169.
3. Preiß JC, Bokemeyer B, Buhr HJ, et al. Aktualisierte S3 Leitlinie "Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn" 2014. *Zeitschrift für Gastroenterologie*; 2014;52:1431-84.
4. Burisch J, et al. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis.* 2013; 7:322-37.
5. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet.* 2018;390(10114):27
6. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, et al.: Ulcerative colitis. *Lancet.* 2017 Apr 29;389(10080):1756-1770;
7. Molodecky NA et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology.* 2012; 142:46-54.
8. Siegmund B, Zeitz M. Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2011; 17:3178-83.
9. Danese S. New therapies for inflammatory bowel disease: from the bench to the bedside. *Gut.* 2012; 61:918-32.
10. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med.* 2009. 361:2066-78.
11. Ben-Horin S, Chowers Y. Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2011;33:987-95.
12. Gisbert JP, Panes J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *The American journal of gastroenterology* 2009;104:760-7.
13. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012;142:257-65 e1-3.
14. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *The New England journal of medicine* 2005;353:2462-76.
15. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut* 2011;60:780-7.
16. Van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 3: special situations. *Journal of Crohn's & Colitis* 2013;7:1-33.
17. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *The New England journal of medicine* 2013;369:699-710.
18. Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol.* 2014 May;14:329-42.

19. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2012;367:616-24.
20. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al. OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2, and OCTAVE Sustain Investigators. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2017;376:1723-1736.

„Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Raja Atreya ist im öffentlichen Dienst am Universitätsklinikum Erlangen angestellt

Niels Teich ist freiberuflich in einer internistischen Gemeinschaftspraxis tätig.

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

RA erhielt Beratungshonorare von AbbVie, Biogen, Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG, GlaxoSmithKline plc, InDex Pharmaceuticals AG, Janssen-Cilag GmbH, Pfizer Inc., Takeda Pharma GmbH & Co. KG, Tillotts Pharma AG

NT erhielt Beratungshonorare von MSD, Takeda und Janssen

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

RA: Ja

NT: Nein

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

RA erhielt Vortragshonorare von AbbVie, Biogen, DrFalk Pharma GmbH, Ferring GmbH, Janssen-Cilag GmbH, MSD Sharp & Dome GmbH, Pfizer Inc., Roche Pharma, Takeda Pharma GmbH & Co. KG

NT erhielt Vortragshonorare von AbbVie, Falk, MSD, Janssen, Takeda und Vifor

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

RA: Ja (Vorträge)

NT: Nein

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

RA erhielt Forschungsunterstützung von Biogen, Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG, InDex Pharmaceuticals AG, Takeda Pharma GmbH & Co. KG, Tillotts Pharma AG

NT erhielt Forschungsunterstützung der Ferring Arzneimittel GmbH als Studienleiter einer Studie des der German IBD Study Group am Kompetenznetz Darmerkrankungen.

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Dossierbewertung A18-52 Version 1.0 Tofacitinib (Colitis ulcerosa) 28.11.2018
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) - 36 -
Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche
Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

RA:Nein
NT: Nein

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

RA: AbbVie, Biogen, DrFalk Pharma GmbH, InDex Pharmaceuticals AG, Janssen-Cilag GmbH, Takeda Pharma GmbH & Co. KG
NT: Nein

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

RA: Nein
NT: Nein

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?

RA ist seit 2017 Mitglied der Leitliniengruppe der DGVS zu der Leitlinie „Colitis ulcerosa sowie seit 2018 Mitglied des Beirats der Deutschen Morbus Crohn/Colitis ulcerosa Vereinigung DCCV e.V.

NT ist seit 2009 Mitglied der Leitliniengruppen der DGVS zu den Leitlinien „Morbus Crohn“ und „Colitis ulcerosa“ sowie seit 2010 Mitglied des Beirats der Deutschen Morbus Crohn/Colitis ulcerosa Vereinigung DCCV e.V.

5.8 Stellungnahme der Fachgruppe CED im Berufsverband Niedergelassener Gastroenterologen Deutschlands

Datum	21.Dezember.2018
Stellungnahme zu	Tofacitinib
Stellungnahme von	Fachgruppen CED im Berufsverband Niedergelassener Gastroenterologen Deutschlands (bng)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Fachgruppe CED

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Colitis ulcerosa (CU) ist eine den Patienten lebenslang betreffende chronisch entzündliche Darmerkrankung häufig mit einem remittierenden Muster (1), teilweise aber auch mit einer chronischen Aktivität. Das primäre Behandlungsziel ist die Einleitung einer steroidfreien Remission unter Einhaltung einer weitgehenden normalen Lebensqualität. Die klassische Therapie der Induktion einer Remission besteht entweder in der Gabe von 5-ASA oder bei einem schweren Verlauf auch in der Gabe von Steroiden. Exacerbationen des Krankheitsverlaufs werden in ähnlicher Weise behandelt. In Patienten mit einer Colitis ulcerosa die eine chronische Aktivität trotz der beschriebenen therapeutischen Maßnahmen zeigen oder die wiederholt schwere Schübe aufweisen, ist die Therapieeskalation entweder mit einer immunsuppressiven Therapie wie Azathioprin oder mit Biologica notwendig (1). Da zumindest momentan noch keine Heilung der Colitis ulcerosa möglich ist, sind verschiedene therapeutische Optionen, gerade für den schweren Verlauf von hohem Nutzen, da dann bei einem unterschiedlichen Auftreten von möglichen Nebenwirkungen oder einem möglicherweise nicht kompletten Ansprechen auf eine Therapieoption andere therapeutische Optionen zur Verfügung stehen. Aus diesem Grunde ist die zusätzliche Entwicklung von neuen Therapiestrategien für die Therapieoptimierung der Colitis ulcerosa und für ein Erreichen der normalen Lebensqualität der Patienten von hoher Bedeutung.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Fachgruppe CED

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Tofacitinib, ein „small molecule“, wurde im Herbst 2018 in Deutschland für die Therapie der Colitis ulcerosa auf dem Markt eingeführt. Tofacitinib ist ein neues oral zu verabreichendes small molecule, welches die Januskinasen hemmt. Diese Januskinasenhemmung bedingt durch eine Modellierung des Signalweges für verschiedene Interleukine eine entsprechende immunsuppressive und antiinflammatorische Wirkung. Im Endergebnis blockiert Tofacitinib die Aktivität von proinflammatorischen Zytokinen. Basierend auf den Erfahrungen von Tofacitinib in der schon zugelassenen Indikation bei der rheumatoiden Arthritis und den jetzt vorliegenden Zulassungsstudien von Tofacitinib bei der Colitis ulcerosa wurde das Medikament jetzt im Herbst 2018 in Deutschland für die Colitis ulcerosa Therapie nach dem EMA-Approval in Deutschland im Markt eingeführt.</p> <p>Die Zulassung von Tofacitinib für die Colitis ulcerosa beruht auf den vorliegenden 3 Zulassungsstudien von Sandborn (2, 3). Um die Ergebnisse dieser verschiedenen Studien zusammenzufassen gibt es auch eine Metaanalyse zur Effektivität von Tofacitinib zu verschiedenen Outcomes (4). Aufgrund der vorliegenden Daten der Zulassungsstudien zeigt sich deutlich positiver Effekt von Tofacitinib auf die Rückbildung der rektalen Blutungen und auch auf eine endoskopische Normalisierung des Darms mit einer Mukosaheilung, die deutlich höher ist als bei Placebo. Gleichfalls konnte eine Verbesserung des Quality of Life (QoL) in der Gruppe der Patienten, die mit Tofacitinib behandelt wurden nachgewiesen werden. Betrachtet man die vorliegenden Ergebnisse der</p>	

Stellungnehmer: Fachgruppe CED

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zulassungsstudien so zeigt sich, dass dieses oral verabreichbare Medikament Tofacitinib eine effektive Klasse eines neuen therapeutischen Prinzips bei Patienten sein kann, die auf andere therapeutische Versuche nicht angesprochen haben, wie das auch die aktuelle ECCO-Leitlinie aus dem Jahr 2017 beschreibt (5). In der Zusammenfassung werden diese positiven Signale im Hinblick auf den Response und die Remissionsraten sowie auf den günstigen Einfluss auf die Lebensqualitätsparameter (QoL) auch von der oben beschriebenen Metaanalyse unterstützt werden (4).</p> <p>Im Zusammenhang stehend mit dem immunmodulierenden bzw. immunsuppressiven Effekt können die Patienten unter einer Tofacitinib Therapie allerdings ein leicht erhöhtes Risiko einer Infektion haben. Das einzige wesentliche signifikante Safety-Signal auch in den Langzeitstudien war eine erhöhte Rate von Herpes Zoster unter der Tofacitinib Therapie (6). Ein Großteil der Patienten mit Colitis ulcerosa ist mit einer Basis einer 5-ASA Therapie gut zu führen. Es gibt aber zumindest etwa 50 % der CU Patienten, die alleine auf diese Basistherapie nicht in einem hinreichenden Ausmaß und nicht auf längere Sicht profitieren, so dass hier eine Therapieeskalation notwendig ist. Hierfür gibt es verschiedene Ansätze insbesondere auch eine Anti-TNF alpha Therapie, die allerdings im Langzeitverlauf teils auftretende Nebenwirkungen oder auch nicht selten einen sekundären Wirkungsverlust zeigt. Als weitere Therapieoption sieht das Biologicum Vedolizumab zur Verfügung, welches allerdings für Akutsituationen nicht gut geeignet ist, da die Wirkung eher</p>	

Stellungnehmer: Fachgruppe CED

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>langsam eintritt. Auch hier gibt es primäre und sekundäre Therapieversager.</p> <p>Zusammenfasst ergibt sich hier ein „unmet need“ für neue therapeutische Optionen. Gerade die neue Substanz Tofacitinib als Januskinase Hemmer bringt als neue Klasse in der Therapie damit eine erweiterte therapeutische Option für die Patienten mit sich. Die Daten zeigen gegenüber Placebo eine signifikant effektive Wirkung. Aus diesem Grunde wird Tofacitinib im Behandlungsplan von komplex verlaufenden Patienten mit Colitis ulcerosa einen festen Stellenwert in der Erwägung einer Eskalationstherapie bekommen. Aufgrund der vorliegenden Daten der Zulassungsstudien ist von einem relevanten Zusatznutzen der neuen Therapie mit Tofacitinib in dieser Situation der notwendigen Therapieeskalation auszugehen. Darüber hinaus erfüllt die Therapie als oral zu verabreichende Behandlungsform auch die vielfachen Wünsche der Patienten nach einer Therapieform, die sie nicht von subkutanen oder intravenösen Verabreichungen abhängig werden lässt.</p> <p>Zusammenfassend ist zu sagen, dass für die neue Therapie aus der Klasse der Januskinase Hemmer mit Tofacitinib bei Patienten mit einem komplexen Verlauf einer Colitis ulcerosa von einem deutlichen Zusatznutzen für die Einleitung einer steroidfreien Remission und auch für die Verbesserung der Lebensqualität auszugehen ist. Gerade diese Beeinträchtigungen der psychosozialen Belange in Verbindung mit Teilhabestörungen und auch mit einer Einschränkung der Arbeitsfähigkeit bei diesen Patienten mit einer schweren Colitis ulcerosa stellen bei den</p>	<p>Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Fachgruppe CED

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>behandelnden Gastroenterologen in Deutschland als Mitglieder im Berufsverband Niedergelassener Gastroenterologen Deutschlands (bng) immer wieder in der Behandlung dieser Patienten mit schwerer CU eine schwierige therapeutische Herausforderung dar, wobei hier die Einführung dieser neuen Behandlungsklasse der Januskinase Hemmer mit Tofacitinib als deutlicher Fortschritt und als neue sinnvolle Behandlungsoption für diese Patienten mit einer schweren Colitis ulcerosa angesehen werden kann. Aufgrund der Daten zeigt sich hier ein deutlicher Zusatznutzen im Vergleich zu einer Placebo Therapie insbesondere bei diesen komplexen Verläufen bei schwer zu behandelnden Colitis ulcerosa Patienten.</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib wurden keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Dossier vorgelegt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. part 1: definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohns Colitis* 2017;**11**:649-670.
2. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al. OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2, and OCTAVE Sustain Investigators. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2017;**376**:1723-1736.
3. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, et al. Study A3921063 Investigators. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2012;**367**:616-624.
4. Pascos P, Katsoula A, Giouleme O, et al. Tofacitinib for induction of remission in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Annals of Gastroenterology* 2018;**31**:572-582.
5. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, et al. European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. part 2: current management. *J Crohns Colitis* 2017;**11**:769-784.
6. Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee EB, et al. Safety and efficacy of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, for the treatment of rheumatoid arthritis in open-label, longterm extension studies. *J Rheumatol* 2014;**41**:837-852.

5.9 Stellungnahme der Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	20.12.2018
Stellungnahme zu	Tofacitinib / Xeljanz® (2018-09-01-D-374)
Stellungnahme von	Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1) Der pharmazeutische Unternehmer Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH nimmt Stellung zum Nutzenbewertungsverfahren des Wirkstoffs Tofacitinib in der Indikation Colitis ulcerosa als Hersteller der Wirkstoffe bzw. Arzneimittel</p> <ul style="list-style-type: none"> • Azathioprin (Azamedac®), u.a. zur Behandlung von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa zugelassen [1], • Methotrexat (metex®, Trexject®), in den Darreichungsformen Fertigspritze und Fertigpen, u.a. zur Behandlung von Morbus Crohn zugelassen [2] [3] [4], und • Sulfasalazin (Sulfasalazin medac) [5]. <p>Die vorgenannten Wirkstoffe werden in dem zur Bewertung eingereichten Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Pfizer Pharma GmbH bzw. Pfizer Limited [6] [7] [8], in den entsprechenden G-BA Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie [9] und im entsprechenden IQWiG-Bericht [10] angeführt.</p>	<p>Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>2) Die durch den Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet Colitis ulcerosa [6] [10] entspricht mit seiner zweigeteilten medikamentös-therapeutischen Fragestellung hinsichtlich eines unzureichenden Ansprechens entweder auf eine „konventionelle Therapie“ oder ein „Biologikum“ nicht der nach</p>	<p>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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Behandlungssituation unterteilten europäischen und deutschen Leitlinie [11] [12]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Therapie der unkomplizierten Colitis ulcerosa • Remissionserhaltung bei primär unkomplizierter Colitis ulcerosa • Komplizierte Verlaufsformen der Colitis ulcerosa / Schwere Colitis ulcerosa • Colitis ulcerosa mit steroidabhängigem Verlauf • Remissionserhaltung bei kompliziertem Verlauf einer Colitis ulcerosa. <p>Daher nimmt es nicht Wunder, dass auch eine die Studien OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2 und OCTAVE Sustain zusammenfassende Publikation den an Behandlungssituationen angelehnten Titel „Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis“ trägt [13].</p>	<p>Nichtansprechen oder eine Unverträglichkeit der konventionellen Therapie voraussetzt.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.
<p>3) Was auch immer die Zulassungsbehörde und insbesondere Ethikkommissionen dazu bewogen haben könnte, Colitis-Patienten mit einem 52-wöchigen Placebo-Arm zu quälen [13], Medac schließt sich im Ergebnis dem pharmazeutischen Hersteller Pfizer an, dass eine Anerkennung eines Zusatznutzens für Tofacitinib in der Behandlung der Colitis ulcerosa nicht möglich ist [6].</p>	<p>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.</p>
<p>4) Methotrexat von Medac ist zur Behandlung von Morbus Crohn zugelassen [2] [3] [4].</p> <p>Aufgrund nicht eindeutiger Studien wird der Stellenwert von Methotrexat in den Leitlinien zur Colitis ulcerosa kontrovers diskutiert [11] [12].</p> <p>In der europäischen METEOR-Studie wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von parenteralem Methotrexat für die Therapie von Patienten mit steroidabhängiger Colitis ulcerosa untersucht. Zwar wurde der überaus ambitionierte primäre Endpunkt einer steroidfreien Remission trotz eines positiven Trends verfehlt, gleichwohl stimmt das Erreichen wichtiger sekundärer Endpunkte zuversichtlich. Mit 41,7% zeigte die MTX-Gruppe zum Beispiel zu Woche 16 ein signifikant besseres Ergebnis als die Placebo-</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gruppe bei der steroidfreien klinischen Remission [14] [15] .	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

- [1] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation Azamedac® 50 mg Tabletten, Wedel Juni 2016
- [2] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® PEN, Wedel August 2018
- [3] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® 50 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze, Wedel August 2018
- [4] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation Trexject® 10 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze, Wedel August 2018
- [5] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation Sulfasalazin medac 500 mg magensaftresistente Filmtabletten, Wedel Mai 2018
- [6] Pfizer Pharma GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Tofacitinib (Xeljanz®). Modul 1, o.O. 2018
- [7] Pfizer Pharma GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Tofacitinib (Xeljanz®). Modul 2, o.O. 2018
- [8] Pfizer Pharma GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Tofacitinib (Xeljanz®). Modul 3b, o.O. 2018
- [9] Gemeinsamer Bundesausschuss, Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: Tofacitinib, o.O. 2018
- [10] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Tofacitinib – (Colitis ulcerosa) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Dossierbewertung, Köln 2018 (= IQWiG-Berichte Nr. 683)
- [11] Kucharzik T et al., Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). AWMF-Register-Nr. 021/009. Z Gastroenterol. 2018;56:1087-1169
- [12] Harbord M et al., Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. J Crohns Colitis. 2017;11:769-784
- [13] Sandborn WJ et al., Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. N Engl J Med. 2017;376:1723-1736
- [14] Carbonnel F et al., Methotrexate Is Not Superior to Placebo for Inducing Steroid-Free Remission, but Induces Steroid-Free Clinical Remission in a Larger Proportion of Patients With Ulcerative Colitis. Gastroenterology. 2016;150:380-388
- [15] Ott C., Methotrexat als Therapieoption bei Patienten mit Colitis ulcerosa? Z Gastroenterol 2016;54:454-455

5.10 Stellungnahme des Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	21.12.2018
Stellungnahme zu	Tofacitinib (Xeljanz®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 03.12.2018 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für das neue Anwendungsgebiet von Tofacitinib (Xeljanz®) von Pfizer Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Tofacitinib im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen 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.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA für (1) Patienten, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt, einen TNF-a-Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) fest. Für (2) Patienten, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen, legte der G-BA einen TNF-a-Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab), jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie fest.</p>	<p>Die einleitenden Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In seiner Nutzenbewertung unterscheidet das IQWiG zwei Fragestellungen, die der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA entsprechen und sieht insgesamt den Zusatznutzen als nicht belegt an.</p> <p>Ein Zusatznutzennachweis wurde vom Hersteller aufgrund fehlender geeigneter Studien für einen direkten oder indirekten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie formal nicht beansprucht. Der Hersteller weist jedoch darauf hin, dass aufgrund des ungedeckten therapeutischen Bedarfs, des neuartigen Wirkmechanismus bei einer oralen Einnahmeform, Tofacitinib eine wichtige Therapiealternative für die Versorgung darstellt.</p>	
<p>Die vom IQWiG benannte Mindeststudiendauer ist kritisch zu hinterfragen</p> <p>Der Hersteller benennt im Dossier eine Studiendauer von mindestens 20 Wochen als Einschlusskriterium für die Studien. Dies folgt nach Angaben des Herstellers der vom G-BA im Beratungsgespräch vom 11.01.2018 als adäquat angesehenen Studiendauer (mindestens 20 Wochen) für diese Indikation.</p> <p>Das IQWiG benennt in seiner Bewertung abweichend davon eine Mindeststudiendauer von 12 Monaten als Voraussetzung für die Berücksichtigung in der eigenen Nutzenbewertung. Das IQWiG begründet dies damit, dass für das Teilziel einer Untersuchung der Remissionserhaltung eine Studiendauer von mindestens 12</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Monaten im Beratungsgespräch genannt wurde.</p> <p>Die Vorgehensweise des IQWiG ist kritisch zu hinterfragen. Eine generelle Übertragung der Vorgaben zur Mindeststudiendauer für ein Therapieziel (wie Remissionserhaltung) auf alle anderen potenziellen Fragestellungen, erscheint nicht sachgerecht. Die Vorgehensweise ist zugleich unverhältnismäßig, da sie zum Ausschluss der gesamten verfügbaren Evidenz führt. Dabei ist insb. auch kritisch zu prüfen, inwiefern die Vorgehensweise des IQWiG gegen die Beratung des G-BA verstößt.</p>	
<p>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar transparente und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherche-strategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die Herleitung der abschließenden Definition der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht hinreichend erklärt bzw. begründet wurde.</p> <p>Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerFO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“</p> <p>Um die Entscheidung des G-BA nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen</p>	<p>Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	
<p>Zusammenfassende Dokumentation nach § 4 Abs. 2 VerFO zum Verfahren im Anwendungsgebiet Colitis ulcerosa auch nach 4 Jahren nicht verfügbar</p> <p>Festzustellen ist, dass die zusammenfassende Dokumentation zu dem für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Verfahren zu dem Wirkstoff Vedolizumab (Beschluss vom 08.01.2015) auch nach fast 4 Jahren noch nicht veröffentlicht wurde. Eine Berücksichtigung der darin ggf. enthaltenen relevanten Inhalte ist damit insb. für die Dossiererstellung nicht möglich. Zugleich ist das Verfahren damit intransparent und nicht nachvollziehbar, da eine inhaltliche Würdigung der vorgetragenen Argumente seitens des G-BA nicht nachvollziehbar ist.</p> <p>Diese Praxis der Nutzenbewertung des G-BA widerspricht der eigenen Verfahrensordnung (VerfO). Hierzu heißt es im 5. Kapitel § 4 Abs. 2 VerFO des G-BA: <i>„Über die Durchführung der Nutzenbewertung wird eine zusammenfassende Dokumentation erstellt. Die zusammenfassende Dokumentation enthält:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <i>1. Beschreibung des Verfahrensablaufs,</i> <i>2. zugrundeliegende Nutzenbewertung und Dossier,</i> <i>3. eingegangene Stellungnahmen aus der schriftlichen und mündlichen</i> 	<p>Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Anhörung, 4. Würdigung der vorgetragene Argumente, 5. Bewertung des Zusatznutzens durch den Gemeinsamen Bundeausschuss.“</i></p> <p>Ferner heißt es hinsichtlich der Auswertung der eingegangenen Stellungen im 5. Kapitel § 19 Abs. 3 VerfO des G-BA in Verbindung mit 1. Kapitel § 10 Abs. 3 der VerfO:</p> <p><i>„Die fristgerecht eingehenden Stellungnahmen werden durch den Unterausschuss oder gegebenenfalls das Plenum ausgewertet. Hierüber ist eine Niederschrift zu fertigen, aus der</i></p> <ul style="list-style-type: none"><i>a) die in die Erörterung einbezogenen Stellungnahmen,</i><i>b) die Ergebnisse der Ausschussberatung zu den einzelnen Stellungnahmen und</i><i>c) die wesentlichen Gründe für die Nichtberücksichtigung von Einwänden oder Änderungswünschen zu dem Entwurf hervorgehen müssen.“</i>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Mündliche Anhörung



D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Tofacitinib (CU)

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 7. Januar 2019

von 15.15 Uhr bis 15.35 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AbbVie Deutschland GmbH:**

Herr Dr. Holland
Frau Dr. Sternberg

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AMGEN GmbH:**

Herr Franke
Frau Dr. Herrmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Bahr
Herr Dr. Erdmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD SHARP & DOHME GmbH:**

Herr Dr. Gladbach
Frau Dr. Steck

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Pfizer Pharma GmbH:**

Herr Dr. Behmer
Frau Dr. Dietz
Frau Dr. Kisser
Herr Leverkus

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Batra
Frau Gruß

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Dermatologischen Gesellschaft e. V. (DDG):**

Herr Prof. Dr. Augustin

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS):**

Herr Prof. Dr. Atreya

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 15:15 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Zu Beginn des neuen Jahres wünschen wir auch denjenigen, die jetzt neu sind, noch ein frohes neues Jahr. Wir sind im Stellungnahmeverfahren Tofacitinib, hier Anwendungsgebiet Colitis ulcerosa. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. November 2018, zu der Stellung genommen haben zum einen Pfizer als pharmazeutischer Unternehmer, zum anderen die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, dann die DGVS, die Fachgruppe CED im Berufsverband Niedergelassener Gastroenterologen, des Weiteren AMGEN, Medac, MSD Sharp & Dohme, Takeda, AbbVie und der vfa.

Wir haben eine ganze Reihe von Teilnehmern, die wir zunächst für das Protokoll hier begrüßen müssen. Für Pfizer ist wieder Herr Leverkus da – er war eben schon da –, außerdem Frau Dr. Kisser, Frau Dr. Dietz und Herr Dr. Behmer – jawohl. Herr Professor Dr. Augustin für die Deutsche Dermatologische Gesellschaft ist nicht da. Es müsste aber für die DGVS Herr Professor Dr. Atreya da sein – jawohl. Dann haben wir für AbbVie Herrn Dr. Holland und Frau Dr. Sternberg – ja –, weiter Herrn Franke und Frau Dr. Hermann für AMGEN – ja –, dann die Herren Bahr und Dr. Erdmann für Medac, die wir schon den ganzen Morgen hier haben, außerdem Herrn Dr. Gladbach sowie Frau Dr. Steck von MSD – ja –, Herrn Dr. Batra und Frau Gruß von Takeda – ja – und die Herren Rasch und Werner vom vfa. Seien Sie herzlich willkommen!

Wir führen wieder Wortprotokoll. Bitte benutzen Sie das Mikrofon und nennen sie Ihren Namen, da wir die Schilder aufgrund der Distanz nicht lesen können.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit zur einleitenden Stellungnahme. Für uns wäre wichtig, dass wir uns vor allem über die Frage unterhalten, inwieweit die Einleitung einer Remission ohne Daten zur weiteren Remissionserhaltung eine notwendige Fragestellung für die Versorgung ist; das ist ja auch in verschiedenen Stellungnahmen adressiert worden. Dann ist eine relevante Frage, die an den Praktiker geht: Inwieweit sind Placebo-kontrollierte Studien in diesem Anwendungsgebiet für die klinische Praxis aussagekräftig? Außerdem ist folgende Frage spannend: Gibt es in der klinischen Praxis abgrenzende Kriterien zur Differenzierung sowie einheitliche Therapieempfehlungen für Patienten, die auf jegliche biologische Therapie versagt haben? Das sind Fragestellungen, die wir nach der Einleitung auf alle Fälle erörtern müssen. – Wer fängt an? – Herr Leverkus, bitte schön.

Herr Leverkus (Pfizer): Vielen Dank für die einleitenden Worte, Herr Vorsitzender. – Bevor wir über Tofacitinib in der neuen Indikation sprechen, möchte ich meine Kollegen vorstellen, die mit mir hier sind. Rechts neben mir sitzt Frau Dr. Anke Kisser; Frau Kisser ist in meinem Team für das Dossier zuständig. Rechts daneben sehen Sie Frau Dr. Dietz; sie ist aus der Abteilung Medizin für Tofacitinib UC zuständig. Rechts neben ihr sitzt Herr Dr. Behmer, der ebenso in der Medizin für Tofacitinib UC zuständig ist.

Mit Ihrem Einverständnis würde ich jetzt das Wort an Herrn Dr. Behmer geben, der über die medizinischen Hintergründe referieren wird. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jawohl! – Herr Behmer, bitte.

Herr Dr. Behmer (Pfizer): Vielen Dank. – Die Colitis ulcerosa ist eine meist schubweise verlaufende chronisch entzündliche Darmerkrankung. Die betroffenen Patienten leiden unter häufigen blutig-schleimigen Durchfällen, im akuten Schub bis zu zehnmal am Tag und öfter, schmerzhaftem Stuhldrang sowie krampfartigen Schmerzen im Unterbauch. Abhängig vom Schweregrad der Erkrankung kommt es zusätzlich oft zu Gewichtsverlust, chronischer Müdigkeit, Blutarmut, Fieber und Flüssigkeitsverlust. Ausgeprägte rektale Blutungen, Darmperforationen sowie das Auftreten eines sogenannten toxischen Megacolons sind schwerwiegende Komplikationen der Erkrankung. Langfristige Folgen sind vor allem ein erhöhtes Risiko für Dickdarmkrebs sowie die mögliche Notwendigkeit einer operativen Entfernung des Dickdarms, häufig als letzte Behandlungsmöglichkeit nach Ausschöpfen der konservativen Therapieoptionen.

Die Lebensqualität der Patienten ist durch den hohen Leidensdruck oft deutlich eingeschränkt, und es kommt nicht selten zur Entwicklung von Ängsten und Depressionen. Aufgrund der hohen Krankheitslast haben diese eher jüngeren Patienten, die mitten in den produktiven Jahren ihres Lebens stehen, daher häufig große Schwierigkeiten, ein normales berufliches und privates Leben zu führen.

Neben konventionellen Therapien wie Aminosalizylaten, Thiopurinen und Glucocorticoiden haben in den letzten Jahren insbesondere die Biologika wie die TNF-Inhibitoren Infliximab und Adalimumab die Behandlung mittelschwer bis schwer betroffener Patienten mit aktiver Colitis ulcerosa deutlich verbessert. Allerdings spricht mindestens jeder dritte Patient primär auf die Behandlung mit TNF-Inhibitoren nicht oder nur unzureichend an. Außerdem kommt es bei fast jedem zweiten Patienten, der initial von der Behandlung profitiert, im Laufe der Zeit zu einem Nachlassen der Wirkung. Ein wichtiger Grund hierfür ist die Entwicklung von sogenannten neutralisierenden Antikörpern, die die Wirkung der Biologika reduzieren oder aufheben. Oft ist in solchen Fällen eine Erhöhung der Dosis des Biologikums oder der Wechsel auf ein anderes Präparat erforderlich. Ein weiterer Nachteil dieser Substanzen ist, dass sie entweder intravenös oder subkutan verabreicht werden müssen.

Neben den drei in Deutschland für die Behandlung der Colitis ulcerosa zugelassenen TNF-Inhibitoren existiert mit der Substanz Vedolizumab lediglich eine weitere Therapieoption mit einem anderen Wirkmechanismus. Allerdings erreicht auch unter diesen weiterführenden Therapien weniger als die Hälfte der Patienten eine Langzeitremission. Daher besteht nach wie vor ein hoher Bedarf an weiteren effektiven Behandlungsmöglichkeiten dieser Erkrankung.

Das Medikament Tofacitinib stellt eine solche Therapiealternative für die Behandlung von Patienten mit Colitis ulcerosa dar. Zunächst einmal handelt es sich hier um einen völlig neuartigen Wirkansatz für die Behandlung dieser Erkrankung. Anders als die Biologika ist Tofacitinib ein relativ kleines Molekül, das in die Zellen eindringen kann. Dort unterbindet es durch die Hemmung der sogenannten Januskinasen Signalübertragungswege, die den Entzündungsprozess bei der Colitis ulcerosa unterhalten.

Ein großer Vorteil für die Patienten ist, dass Tofacitinib aufgrund seiner geringen Molekülgröße –das ist ein großer Unterschied zu den Biologika – oral verabreicht werden kann. Dies wird von vielen Patienten gegenüber der subkutanen oder der intravenösen Gabe bevorzugt. Außerdem werden hierdurch unerwünschte Reaktionen vermieden, die durch

eine Injektion bedingt sind. Wichtig ist auch das Fehlen von neutralisierenden Antikörpern unter der Therapie mit Tofacitinib. Diese führen, wie gesagt, bei Biologika oft zu einem sekundären Wirkverlust.

Eine weitere positive Eigenschaft von Tofacitinib ist seine kurze Halbwertszeit von nur circa drei Stunden, im Gegensatz zu den Biologika, bei denen diese mehrere Wochen beträgt. Hierdurch ist das mögliche Auftreten von Nebenwirkungen, Infektionen oder akut notwendigen operativen Eingriffen unter Tofacitinib besser steuer- und beherrschbar.

Die Europäische Kommission hat im Juli letzten Jahres den Wirkstoff Tofacitinib als ersten Januskinase-Inhibitor in den Dosierungen 5 und 10 mg zweimal täglich zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa zugelassen. Die Patienten müssen zuvor entweder auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese Präparate nicht vertragen haben.

In seiner Zulassungsentscheidung hat der Ausschuss für Humanarzneimittel der Europäischen Arzneimittelagentur EMA explizit einen signifikanten klinischen Nutzen von Tofacitinib für Patienten mit Colitis ulcerosa gegenüber den vier existierenden biologischen Therapieoptionen festgestellt. Wesentliche Grundlage für die Zulassung von Tofacitinib war das OCTAVE-Programm, in dem die Substanz bei einer signifikant höheren Zahl an Patienten eine sogenannte steroidfreie Remission induzierte und aufrechterhielt. Hierbei profitierten sowohl TNF-Hemmer-naive Patienten als auch solche nach TNF-Inhibitor-Versagen von der Therapie mit Tofacitinib. Gerade für die letztere Patientengruppe existieren bislang nur sehr wenige Therapieoptionen.

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist der schnelle Wirkeintritt von Tofacitinib. Eine signifikante Verbesserung bei den patientenrelevanten Parametern Stuhlfrequenz und rektale Blutungen wurde bereits drei Tage nach Therapiebeginn beobachtet.

Neben der Wirksamkeit wurde natürlich auch die Sicherheit und Verträglichkeit von Tofacitinib untersucht. So zeigten sich in einer Analyse von Sicherheitsdaten von 1.157 Patienten mit Colitis ulcerosa, die bis zu 4,4 Jahre mit Tofacitinib behandelt wurden, keine neuen oder unerwarteten unerwünschten Ereignisse im Vergleich zu bereits vorhandenen Daten aus anderen Indikationen. Zum Thema Sicherheit liegen darüber hinaus bereits umfangreiche Erfahrungen mit Tofacitinib in der Indikation rheumatoide Arthritis vor, für die das Präparat seit 2017 in Deutschland zugelassen ist. Diese Daten stammen unter anderem aus einem umfangreichen Studienprogramm mit mehr als 23.000 Patientenbehandlungsjahren und mehr als neun Jahren Dauer. Zusätzlich sind weltweit nach Zulassung bereits mehr als 116.000 RA-Patienten mit Tofacitinib behandelt worden. Auch wenn die Daten aus der rheumatoiden Arthritis nur mittelbar auf die Colitis ulcerosa übertragbar sind, bestätigen sie dennoch die grundsätzliche Sicherheit und Verträglichkeit der Substanz.

Zusammenfassend möchte ich festhalten, dass Tofacitinib für die Versorgung von Patienten mit Colitis ulcerosa einen klinisch relevanten Zusatznutzen bietet, der allerdings aus methodischen Gründen in unserem Dossier nicht abgebildet werden konnte. – Herr Vorsitzender, meine Damen und Herren, ich bedanke mich für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Behmer, Herr Leverkus, für diese Einleitung. – Fragen? Wer möchte? – Niemand; alle glücklich und zufrieden. – Frau Sander.

Frau Dr. Sander: Wir finden Folgendes ausgesprochen schade: Sie haben ja – ich adressiere gleich den pharmazeutischen Unternehmer – dargestellt, dass Sie anscheinend Vorteile gegenüber TNF- α -Hemmern sehen. Dass Sie sie aus methodischen Gründen nicht darlegen können, ist wirklich schwierig für Patienten, weil es eine neue Wirkstoffklasse ist und wir natürlich gern den Stellenwert innerhalb des Therapieregimes für die Menschen sehen möchten. Können Sie vielleicht noch mal ganz kurz sagen, warum Sie nicht einmal die Induktionsstudien als vergleichende Studien genutzt haben, um da einen Zusatznutzen ableiten zu können?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön.

Frau Dr. Kisser (Pfizer): Wir haben die Induktionsstudie aus dem Grund nicht dargestellt, weil auch die Induktionsstudien nur gegen Placebo und auch nur über den Zeitraum von acht Wochen geführt worden sind. Von daher war klar, dass wir die Fragestellung damit nicht vollständig beantworten können. Das war im Prinzip der Grund, warum wir sie nicht dargestellt haben. Zudem hätten wir immer noch einen indirekten Vergleich durchführen müssen, was natürlich auch methodisch, also von der Aussagekraft her, nicht so hochwertig ist wie eine direkt vergleichende Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage Frau Sander.

Frau Dr. Sander: Aber gerade für die TNF- α -Hemmer hätten doch acht Wochen schon ausgereicht. Bei Vedolizumab sehe ich das auch; das hat ein längerfristiges Wirkprinzip. Aber bei den TNF- α -Hemmern wäre das doch möglich gewesen, oder nicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Bitte schön.

Herr Dr. Behmer (Pfizer): Als die Studien damals aufgelegt wurden, war es uns insbesondere wichtig, zu zeigen, dass die Substanz eine hohe Wirksamkeit bei Patienten hat, die bereits einen TNF- α -Blocker bekommen und auf diesen nicht ausreichend angesprochen haben, also bei den TNF-Versagern. Zu diesem Zeitpunkt gab es keine Substanz, die für diese Patienten zugelassen war. Alle drei TNF-Blocker sind nicht für die Behandlung von TNF-refraktären Patienten zugelassen. Auch das Vedolizumab, das damals, als die Studien begannen, noch nicht verfügbar war, erreichte in den Studien zumindest in der Induktionsphase keine signifikanten Ergebnisse in den Endpunkten. Deswegen war eine valide Vergleichssubstanz zu dieser Zeit nicht verfügbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wenn ich es richtig sehe, haben wir keine irgendwie geplanten direkt vergleichenden Studien.

Ich habe noch eine Frage an Herrn Professor Atreya. Sie schreiben in Ihrer Stellungnahme, dass Tofacitinib eine wichtige therapeutische Alternative für Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf derzeitige Therapieoptionen sei, also „unmet need“; die Zulassungsstudie zeige Wirksamkeit hinsichtlich der wichtigen klinischen Parameter, unter anderem Einleitung der Remission, Erhaltung der Remission versus Placebo. Sie sagen dann zwar, dass keine

direkt vergleichenden Studien vorliegen, sodass ein Zusatznutzen eben hier als nicht belegt anzusehen ist.

Aber das führt mich zu der Frage, die ich einleitend gestellt habe, inwieweit die Einleitung einer Remission ohne Daten zur weiteren Remissionserhaltung eine praxisrelevante Fragestellung ist; denn die Remissionserhaltung ist doch wohl ein ganz wichtiger Faktor. Inwieweit sind Placebo-kontrollierte Studien hierzu aussagekräftig? Das wäre ja vielleicht auch eine Anregung, irgendwann einmal eine direkt vergleichende Studie zu haben.

Weitere Frage: Gibt es in der klinischen Praxis abgrenzende Kriterien zur Differenzierung sowie zur einheitlichen Therapieempfehlung für Patienten, die auf jegliche biologische Therapie dann eben versagt haben? Das sind meines Erachtens die drei Punkte, um die wir uns jetzt noch so ein bisschen kümmern müssten. – Bitte schön, Herr Professor Atreya.

Herr Prof. Dr. Atreya (DGVS): Vielen Dank für diese relevanten Fragen. Zum einen gründet die Zulassung ja letztendlich auf Induktionsstudien und dann noch Remissionserhaltung. Das heißt, alle Medikamente, die jetzt in diesem Fachgebiet zugelassen werden, müssen eigentlich Daten sowohl zur Induktion als auch zur Remissionserhaltung vorweisen.

Sicherlich ganz wichtig sind diese Induktionsdaten, weil für uns Folgendes bedeutsam ist: Wie schnell wirkt das Medikament, zeigt es eine Wirkung in einem absehbaren Zeitraum? Sicherlich sind die Placebo-kontrollierten Studien vom Studiendesign her nicht perfekt; aber sie sind immer noch Standard bei uns in dem Therapiegebiet und werden daher auch angewandt. Meines Erachtens sind sie trotz aller Kritikpunkte immer noch das gängige Verfahren zur Zulassung von Medikamenten.

Natürlich würden wir als Praktiker – ich glaube, da darf ich an dem Punkt von Frau Sander anknüpfen – uns direkte Head-to-Head-, also direkte Vergleichsstudien wünschen, gerade wenn wir Zulassungen für verschiedene Substanzklassen in der gleichen Indikation haben, beispielsweise bei Patienten, die auf konventionelle Therapie nicht ansprechen, bei denen man dann die Auswahl zwischen Biologika und jetzt dem zugelassenen JAK-Inhibitor hat. In solchen Fällen zeigen uns nur solche Vergleichsstudien zumindest einen gewissen Zusatznutzen. Dabei muss man sicherlich schauen, wie groß dann dieses Delta in solchen Vergleichsstudien ist, wobei ich ein bisschen skeptisch bin, ob es wirklich am Ende des Tages den entscheidenden Zusatznutzen bringt oder nicht. Aber ich glaube, das kann man auch separat noch einmal diskutieren.

An Ihre Fragen anknüpfend: Ich glaube, Placebo-kontrollierte Studien sind der Standard; sie verwenden wir noch immer. Induktionsstudien sind wichtig. Aber es werden dann auch immer gleich Erhaltungsstudien nachgeliefert.

Zu dem dritten Punkt, wenn ich es richtig verstanden habe: Wir brauchen Therapiealternativen, weil wir auch mit den vorhandenen Biologika selbst bei Patienten, die auf konventionelle Therapie nicht ansprechen, beispielsweise wegen Unverträglichkeiten oder aus anderen Gründen, noch Therapiealternativen benötigen und wir damit gerade bei Biologika-refraktären Patienten eine zusätzliche therapeutische Alternative haben.

Frau Dr. Sander: Ich komme noch mal auf Ihre Gruppe von Patienten zurück, die auf konventionelle Therapien versagt haben. Nun haben wir keine Head-to-Head-Studie. Auch wenn alle nur Placebo-kontrollierte Studien machen, finden wir das nicht gut. Aber wie gehen

Sie denn jetzt in der Praxis vor? Bei welchem Patienten, der auf eine konventionelle Therapie versagt hat, entscheiden Sie sich für TNF- α , und wer kriegt Tofacitinib?

Herr Prof. Dr. Atreya (DGVS): Eine ganz klassische Frage, die uns alle im Moment bewegt, worauf wir ganz klar sagen müssen: Wir haben keine Biomarker, die uns irgendeine Prädiktion erlauben, oder irgendwelche anderen Verfahren, die uns prädiktive Methoden liefern, um zu sagen, welcher Patient auf welche Therapien anspricht. Das heißt, wir richten uns letztendlich zum einen nach der Entzündungsaktivität – ist sie sehr hoch oder eher moderat? –, zum anderen natürlich nach der Präferenz des Patienten – subkutane, intravenöse Anwendung oder orale Anwendung – sowie nach Komorbiditäten des Patienten, beispielsweise Infektionsanfälligkeiten, weil es da doch Unterschiede im Nebenwirkungsprofil gibt. Das sind die Hauptparameter, zudem selbstverständlich die Schnelligkeit der Induktion, die uns eine gewisse Auswahl ermöglichen. Aber das sind letztendlich patientenindividuelle Faktoren oder krankheitsbasierte Faktoren, die unsere Entscheidung führen. Aber es ist ein Bereich, so muss man sagen, in dem es in Ermangelung von Head-to-Head-Studien keine wirklich rational nachvollziehbaren Entscheidungen gibt, sondern es sind wirklich klinische Parameter, die jeder behandelnde Arzt entsprechend wichtet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Wer möchte noch eine Frage stellen? – Niemand mehr. – Ja, gut. Da gibt es auch nicht mehr viel. Das tut mir leid. Wir machen es ja gleich noch einmal, in anderer Besetzung. Wir müssen jetzt nur wegen der Stenografen zwei, drei Minuten Pause machen. Ich würde diese Anhörung an der Stelle beenden, nachdem Herr Leverkus noch mal kurz zusammengefasst hat, dass er auf sein Einleitungsstatement Bezug nimmt.

Herr Leverkus (Pfizer): Ich kann mich nur noch einmal ganz herzlich für die offene und konstruktive Diskussion bedanken. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Es gab ja nicht viel zu diskutieren. – Wir unterbrechen jetzt für zehn Minuten, damit die Stenografen hier klarkommen, und dann nehmen wir in leicht unterschiedlicher Besetzung die Beratung wieder auf.

Schluss der Anhörung: 15:35 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2018-09-01-D-374Tofacitinib

Stand: Januar 2018

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien der Verfo

Tofacitinib Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

siehe Übersicht II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Patientenindividuell: Operation

Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

Escherichia coli: ausgenommen vom Verordnungs Ausschluss nach AM-RL; Anlage III; Nr. 22: Escherichia coli Stamm Nissle 1917 nur zur Behandlung der Colitis ulcerosa in der Remissionsphase bei Unverträglichkeit von Mesalazin

Verfahren nach § 35a SGB V:

- Vedolizumab (Beschluss vom 08.01.2015)

Verfahren nach § 35 Abs.1 SGB V:

Arzneimittel-Richtlinie/Anlage IX: Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens –

Festbetragsgruppenbildung Infliximab, Gruppe 1, in Stufe 1 (Beschluss vom 06.12.16)

Verfahren nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nummer 6 und Absatz 6 in Verbindung mit § 138 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch SGB V:

Heilmittel-Richtlinie/2.Teil Heilmittelkatalog: 4 Sonstige Erkrankungen: vorrangige Heilmittel: Binegewebssmassage, Colonmassage; ergänzendes Heilmittel: Wärmetherapie (Beschluss vom 19.05.2011)

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet
Zu prüfendes Arzneimittel:	
Tofacitinib Xeliaz®	XELJANZ ist indiziert für die Induktions- und Erhaltungstherapie bei erwachsenen 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.
Tumornekrosefaktor alpha (TNF-alpha)-Inhibitoren	
Infliximab L04AB02 generisch z.B. REMICADE®	[...] <u>Colitis ulcerosa</u> Remicade [oder Remsima®; Inflectra®] ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben. ...Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen Remicade ist indiziert zur Behandlung der schweren aktiven Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und 6-MP oder AZA, unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben.
Adalimumab L04AB04 Humira®	[...] <u>Colitis ulcerosa</u> Humira ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf die konventionelle Therapie, einschließlich Glukokortikoide und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.
Golimumab L04AB04 Simponi®	[...] <u>Colitis ulcerosa (CU)</u> Simponi ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben. „Therapieansprechen:“ Den verfügbaren Daten zufolge wird ein klinisches Ansprechen auf die Therapie üblicherweise innerhalb von 12 bis 14 Behandlungswochen

	(d. h. nach 4 Dosen) erzielt. Die Fortführung der Behandlung ist bei Patienten, bei denen innerhalb dieser Zeit kein therapeutischer Nutzen belegt werden kann, zu überdenken.
Integrininhibitor	
Vedolizumab L04AA33 ENTYVIO®	Entyvio ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen. „Therapieansprechen:“ Bei Patienten mit Colitis ulcerosa sollte die Fortsetzung der Therapie sorgfältig überdacht werden, wenn bis Woche 10 keine Hinweise für einen therapeutischen Nutzen zu beobachten sind.
Aminosalicylsäuren	
Mesalazin A07EC02 generisch z.B. Asacol Tab.	Asacol wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 zur: • Behandlung akuter Schübe der Colitis ulcerosa. • Langzeitbehandlung der Colitis ulcerosa zur Vermeidung eines Rezidivs.
Sulfasalazin A07EC01 Colo-Pleon® Tabl.	Akutbehandlung und Rezidivprophylaxe der Colitis ulcerosa [...]
Olsalazin A07EC03 Dipentum® Tabl.	Leichte und mittelschwere Schübe der akuten Colitis ulcerosa. Rezidivprophylaxe der Colitis ulcerosa. [...]
Immunsuppressiva	
Azathioprin L04AX01 generisch z.B. Azathioprin- ratiopharm®	Azathioprin ist in Fällen der folgenden Erkrankungen bei Patienten, die Steroide nicht vertragen, die steroidabhängig sind oder bei denen trotz hochdosierter Behandlung mit Steroiden keine ausreichende oder nachhaltige therapeutische Wirkung erzielt werden kann, angezeigt: [...] – schwere oder mittelschwere entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa)
Kortikosteroide	
Budesonid A07EA06 Generisch	(topisch) Akutbehandlung der Colitis ulcerosa, die auf das Rektum und das Colon sigmoideum beschränkt ist.

z.B. Budenofalk® Rektalschaum	
Budesonid A07EA09 Generisch z.B. Cortiment® Retardtabl.	(systemisch) Einleitung der Remission bei erwachsenen Patienten mit leichter bis masig schwerer Colitis ulcerosa, wenn die Behandlung mit 5-ASA nicht ausreicht.
Hydrocortison- acetat Colifoam® H02AB09 Rektalschaum	(topisch) Entzündliche Erkrankungen im unteren Dickdarmbereich wie Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn und Proktosigmoiditis.
Prednison H02A B07 generisch z.B. Prednison- ratiopharm® 5 mg Tabletten	Prednison-ratiopharm® 5 mg Tabletten ist angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad: (Dosierungsschemata [DS]: a – d siehe Abschnitt 4.2). [...] <u>Gastroenterologie/Hepatologie:</u> • Colitis ulcerosa (DS: b – c)
Prednisolon H02AB06 generisch z.B. Prednisolon acis Tab.	Prednisolon acis ist angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad: (Dosierungsschemata [DS]: a – d siehe Abschnitt 4.2). [...] <u>Gastroenterologie/Hepatologie:</u> • Colitis ulcerosa (DS: b – c)
Methylprednisolon H02AB04 generisch z.B.	Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glukokortikoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad zum Beispiel: [...] Magen-Darm-Erkrankungen: – Colitis ulcerosa,

Methylprednisolon JENAPHARM®	
Betamethason A07EA04 generisch z.B. Betnesol Rektal-Instillation	(topisch) Linksseitige Colitis ulcerosa im unteren Darmbereich

Quellen: AMIS Datenbank, Fachinformationen



Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Systematische Recherche:	7
Indikation:	7
Abkürzungen:	8
IQWiG-Berichte/G-BA-Beschlüsse	9
Cochrane Reviews	10
Systematische Reviews	18
Leitlinien	37
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	42
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	44
Appendix.....	46
Literatur:	47

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation Colitis ulcerosa durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 13.03.2017 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 919 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 29 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Indikation:

„... for the induction and maintenance of treatment of adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis who have had an inadequate response, lost response, or were intolerant to either conventional therapy or a biologic agent.”

Abkürzungen:

ADA	Adalimumab
AZA	Azathioprin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CU	Colitis ulcerosa
DAHTA	Datenbank der Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GOL	Golimumab
IBDQ	Inflammatory bowel disease questionnaire
IFX	Infliximab
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TNF	Tumornekrosefaktor
TRIP	Turn Research into Practice Database
VEDO	Vedolizumab
WHO	World Health Organization

IQWiG-Berichte/G-BA-Beschlüsse

<p>G-BA, 2015 [9]. 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 – Vedolizumab vom 8. Januar 2015</p> <p>Vgl. IQWiG, 2014 [12]. Vedolizumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet: <u>Colitis ulcerosa</u> Vedolizumab (Entyvio®) ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNFα)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.</p> <p>Fazit: <u>Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.</u></p> <p><i>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</i> Ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab)</p> <p><i>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Adalimumab:</i> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p><u>Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNFα)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.</u></p> <p><i>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</i> Ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab unter Berücksichtigung der Vortherapien) (Hinweis: Bei Versagen der Therapie mit einem TNF-alpha-Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab) ist eine Dosisanpassung oder ein Wechsel auf jeweils den anderen TNF-alpha-Antagonisten möglich.)</p> <p><i>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Adalimumab:</i> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>Anmerkung: Nur das betreffende AWG zur Colitis ulcerosa dargestellt (Morbus Crohn nicht dargestellt)</p>
--	---

Cochrane Reviews

<p>Timmer A et al., 2016 [26].</p> <p>Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To assess the effectiveness and safety of azathioprine and 6-mercaptopurine for maintaining remission of ulcerative colitis.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Patients in whom azathioprine or 6-mercaptopurine were used to treat ulcerative colitis in remission, with or without a preceding period of induction of remission were considered for inclusion</p> <p>Intervention: azathioprine or 6-mercaptopurine with</p> <p>Komparator: placebo or standard maintenance therapy (e.g. mesalazine)</p> <p>Endpunkte: The primary outcome: failure to maintain clinical or endoscopic remission at 12 months from randomization or later, (i.e. clinical or endoscopic relapse, or early withdrawal from the study as defined by the investigators)</p> <p>For studies where life table analysis was used the estimated probability of relapse over time was to be examined.</p> <p>Secondary outcomes included the occurrence of any adverse event (particularly opportunistic infection, pancreatitis, bone marrow suppression, cancer and death) and withdrawal due to adverse events</p> <p>Recherche: The MEDLINE, EMBASE and Cochrane Library databases were searched from inception to 30 July 2015.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Seven studies including 302 patients with ulcerative colitis were included in the review.</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane risk of bias tool /GRADE</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Qualität der Studien:</u> The risk of bias was high in three of the studies due to lack of blinding (siehe zusätzliche Angaben bei den Ergebnissen)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Azathioprine was shown to be significantly superior to placebo for maintenance of remission. Forty-four per cent (51/115) of azathioprine patients failed to maintain remission compared to 65% (76/117) of placebo patients (4 studies, 232 patients; RR 0.68, 95%CI 0.54 to 0.86). A GRADE analysis rated the overall quality of the evidence for this outcome as low due to risk of bias and imprecision (sparse data). • Two trials that compared 6-mercaptopurine tomesalazine, or azathioprine to sulfasalazine showed significant heterogeneity and thus were not pooled. (...) Fifty-eight per cent (7/12) of azathioprine patients failed to maintain remission compared to 38% (5/13) of sulfasalazine patients (1 study, 25 patients). • One very small study compared azathioprine with cyclosporin and found that there was no significant difference between patients failing remission on azathioprine (50%, 4/8) or cyclosporin (62.5%, 5/8) (1 study, 16 patients).
---	--

	<ul style="list-style-type: none"> • When placebo-controlled studies were pooled with aminosalicylate-comparator studies to assess adverse events, there was no statistically significant difference between azathioprine and control in the incidence of adverse events. • Nine per cent (11/127) of azathioprine patients experienced at least one adverse event compared to 2% (3/130) of placebo patients (5 studies, 257 patients). • Patients receiving azathioprine were at significantly increased risk of withdrawing due to adverse events. Eight per cent (8/101) of azathioprine patients withdrew due to adverse events compared to 0% (0/98) of control patients (5 studies, 199 patients; RR 5.43, 95% CI 1.02 to 28.75). Adverse events related to study medication included acute pancreatitis (3 cases, plus 1 case on cyclosporin) and significant bone marrow suppression (5 cases). Deaths, opportunistic infection or neoplasia were not reported. <p>4. Fazit der Autoren: Azathioprine therapy appears to be more effective than placebo for maintenance of remission in ulcerative colitis. Azathioprine or 6-mercaptopurine may be effective as maintenance therapy for patients who have failed or cannot tolerate mesalazine or sulfasalazine and for patients who require repeated courses of steroids. More research is needed to evaluate superiority over standard maintenance therapy, especially in the light of a potential for adverse events from azathioprine. This review updates the existing review of azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis which was published in the Cochrane Library (September 2012).</p> <p>5. Kommentare zum Review</p> <ul style="list-style-type: none"> • Da 6-mercaptopurine in DE nicht zugelassen ist, wurden die Ergebnisse fokussiert für Azathioprine dargestellt.
<p>Sherlock ME et al., 2015 [24].</p> <p>Oral budesonide for induction of remission in ulcerative colitis.</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The primary objective was to evaluate the efficacy and safety of oral budesonide for the induction of remission in ulcerative colitis.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Patients with active UC</p> <p>Intervention / Komparator: oral budesonide versus a control, which could be either a placebo or an active agent such as a traditional corticosteroid or 5-ASA product.</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primary outcome</u>: induction of remission of active ulcerative colitis. Clinical remission was defined by the primary studies and was expressed as the percentage of patients randomised (intention- to-treat analysis).

- Secondary outcomes: 1. clinical, endoscopic and histologic improvement; 2. endoscopic mucosal healing; 3. change in disease activity index score; 4. quality of life; 5. hospital admissions; 6. the need for intravenous corticosteroids; 7. surgery; 8. adverse events; and 9. study withdrawal

Recherche: MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, and the Cochrane IBD Group Specialised Register from inception to April 2015. Also search of reference lists of articles, conference proceedings and ClinicalTrials.gov.

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Six studies (1808 participants) were included.

Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane risk of bias tool / GRADE

3. Ergebnisdarstellung

Qualität der Studien: Four studies were rated as low risk of bias and two studies had an unclear risk of bias

A pooled analysis of three studies (900 participants) showed that budesonide-MMX® 9 mg was significantly superior to placebo for inducing remission (combined clinical and endoscopic remission) at 8 weeks. Fifteen per cent (71/462) of budesonide-MMX® 9 mg patients achieved remission compared to 7% (30/438) of placebo patients (RR 2.25, 95% CI 1.50 to 3.39).

A GRADE analysis indicated that the overall quality of the evidence supporting this outcome was moderate due to sparse data (101 events). A subgroup analysis by concurrent mesalamine use suggests higher efficacy in the 442 patients who were not considered to be mesalamine-refractory (RR 2.89, 95%CI 1.59 to 5.25). A subgroup analysis by disease location suggests budesonide is most effective in patients with left-sided disease (RR 2.98, 95% CI 1.56 to 5.67; 289 patients).

A small pilot study reported no statistically significant difference in endoscopic remission between budesonide and prednisolone. GRADE indicated that the overall quality of the evidence supporting this outcome was very low due to unclear risk of bias and very sparse data (10 events).

Standard oral budesonide was significantly less likely to induce clinical remission than oral mesalamine after 8 weeks of therapy (RR 0.72, 95% CI 0.57 to 0.91; 1 study, 343 patients). A GRADE analysis indicated that the overall quality of the evidence supporting this outcome was moderate due to sparse data (161 events).

Another study found no difference in remission rates between budesonide-MMX® 9 mg and mesalamine (RR 1.48, 95% CI 0.81 to 2.71; 247 patients). GRADE indicated that the overall quality of the evidence supporting this outcome was low due to very sparse data (37 events).

One study found no difference in remission rates between budesonide-MMX® 9mg and standard budesonide. A GRADE analysis indicated that the overall quality of the evidence supporting this outcome was low due to very sparse data (32 events).

	<p>Suppression of plasma cortisol was more common in prednisolone-treated patients (RR 0.02, 95% CI 0.0 to 0.33). While budesonide does appear to suppress morning cortisol to some extent, mean morning cortisol values remained within the normal range in 2 large studies (n = 899) and there was no difference in glucocorticoid-related side-effects across different treatment groups.</p> <p>Further, study withdrawal due to adverse events was not more common in budesonide compared with placebo treated patients.</p> <p>Common adverse events included worsening ulcerative colitis, headache, pyrexia, insomnia, backpain, nausea, abdominal pain, diarrhoea, flatulence and nasopharyngitis.</p> <p>4. Fazit der Autoren: Moderate quality evidence to supports the use of oral budesonide-MMX® at a 9 mg daily dose for induction of remission in active ulcerative colitis, particularly in patients with left-sided colitis. Budesonide-MMX® 9 mg daily is effective for induction of remission in the presence or absence of concurrent 5-ASA therapy. Further, budesonide-MMX® appears to be safe, and does not lead to significant impairment of adrenocorticoid function compared to placebo. Moderate quality evidence from a single study suggests that mesalamine may be superior to standard budesonide for the treatment of active ulcerative colitis. Low quality evidence from one study found no difference in remission rates between budesonide MMX® and mesalamine. Very low quality evidence from one small study showed no difference in endoscopic remission rates between standard budesonide and prednisolone. Low quality evidence from one study showed no difference in remission rates between budesonide-MMX® and standard budesonide. Adequately powered studies are needed to allow conclusions regarding the comparative efficacy and safety of budesonide versus prednisolone, budesonide-MMX® versus standard budesonide and budesonide versus mesalamine.</p>
<p>LeBlanc K et al., 2015 [16]. The impact of biological interventions for ulcerative colitis on health-related quality of life</p>	<p>5. Fragestellung To assess the impact of biologic therapy on the HRQL of UC patients</p> <p>6. Methodik Population: Adult patients with UC (active or quiescent) defined by a combination of clinical, radiographic, endoscopic and histological criteria were considered for inclusion. Intervention: biologics including but are not limited to infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab, vedolizumab, natalizumab, interferon alpha and rituximab. Komparator: k.A. Endpunkte: proportion of patients achieving improvement in HRQL as defined by the studies (e.g. validated HRQL instruments such as the IBDQ, SF-36 or EQ-5D) expressed as a percentage of patients randomized or absolute counts; Changes in mean difference in quality of life scores</p>

Recherche: in Medline, Embase, CENTRAL, DDW abstracts of randomized controlled and controlled clinical trials up to 09/2015
Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 9 (n=ddddd)

Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias Tool; GRADE for assessing the overall quality of evidence for primary and secondary outcomes

7. Ergebnisdarstellung

Included studies

- interferon- β -1a: 1 trial (Pena-Rossi 2008),
- rituximab: 1 trial (Leiper 2011),
- infliximab: 2 studies (Probert 2003; Rutgeerts 2005),
- adalimumab: 3 trials (Reinisch 2011; Sandborn 2012; Suzuki 2014),
- golimumab: 1 trial (Sandborn 2014),
- vedolizumab: 1 study (Feagan 2013).

Risk of bias

- 8 studies with low risk of bias
- 1 study with high risk of bias (Leiper 2011)

Effects of interventions

Interferon- β -1a versus placebo

→ nicht relevant

Rituximab versus placebo

→ nicht relevant

Infliximab versus placebo → superiority of IFX

- statistically significant improvement in the mean IBDQ score among infliximab patients compared to placebo at week 6 or 8
 - 5 mg/kg: MD 18.58, 95% CI 13.19 to 23.97; high quality of evidence)
 - 10mg/kg: MD 15.00, 95% CI 9.46 to 20.54, high quality of evidence
- Improved IBDQ (≥ 16 points or ≥ 32 points from baseline) at week 8
 - ≥ 16 points. RR 1.39, 95% CI 1.21 to 1.60, high quality of evidence
 - ≥ 32 points: RR 1.67, 95% CI 1.37 to 2.03, moderate quality of evidence
- Improved SF-36 physical component summary score (PCS) (≥ 3 or ≥ 5 points from baseline)
 - ≥ 3 points: RR 1.46, 95% CI 1.23 to 1.72, moderate quality
 - ≥ 5 points: RR 1.51, 95% CI 1.23 to 1.85, moderate quality
- Improved SF-36 mental component summary score (MCS) (> 3 or > 5 points from baseline)

- ≥ 3 points: RR 1.47, 95% CI 1.21, moderate quality
- ≥ 5 points RR 1.44, 95% CI 1.16 to 1.79, moderate quality

Adalimumab versus placebo → superiority of ADA

- Improvement in IBDQ at week 8 or 52
 - Week 8: Statistically significant difference (MD 9.00, 95% CI 2.65 to 15.35). quality of evidence: moderate quality
 - Week 52: Statistically significant difference (MD 8.00, 95% CI 0.68 to 15.32). quality of evidence: moderate quality
- Improved IBDQ (≥ 16 points from baseline) at week 8 or 52:
 - Week 8: RR 1.23, 95% CI 1.06 to 1.43), moderate quality
 - Week 52: RR 1.73, 95% CI 1.28 to 2.34, moderate quality of evidence

Golimumab versus placebo → superiority of GOL

- Improvement in IBDQ at week 6
 - 200mg/100mg: statistically significant difference (MD 12.20, 95% CI 6.52, 17.88; 504 patients), high quality of evidence
 - 400 mg/200 mg (MD 12.10, 95% CI 6.40 to 17.80; 508 patients), high quality of evidence

Vedolizumab versus placebo → superiority of VEDO

- Improved IBDQ (≥ 16 points from baseline) at week 6 or 52
 - Week 6: RR 1.62, 95% CI 1.15 to 2.27, moderate quality
 - Week 52: RR 1.67, 95% CI 1.31 to 2.12, moderate quality
- SF-36 PCS at week 6 or 52
 - Week 6: MD 2.60, 95% CI 1.22 to 3.98, moderate quality
 - Week 52: vedolizumab every 4w: MD 2.60, 95% CI 1.22 to 3.98; Vedolizumab every 8w: (MD 3.40, 95% CI 1.56 to 5.24; moderate quality
- Improved SF-36 MCS at week six and 52.
 - Week 6: MD 4.60, 95% CI 2.69 to 6.51, moderate quality
 - Week 52: MD 4.80, 95% CI 2.33 to 7.27, moderate quality

TNF-alpha antagonists versus placebo → superiority of TNF-alpha antagonists

- The pooled analysis revealed a statistically significant improvement in the mean IBDQ scores favouring TNF-alpha antagonist treatment (MD 13.71, 95% CI 10.40 to 17.01), moderate quality of evidence
- There was a statistically significant difference in the proportion of patients who had improved IBDQ scores (RR 1.32, 95% CI 1.19 to 1.46), high quality of evidence

8. Anmerkungen/Fazit der Autoren

These results suggest that biologics have the potential to improve HRQL in UC patients. High quality evidence suggests that infliximab provides a clinically

	<p>meaningful improvement in HRQL in UC patients receiving induction therapy. Moderate quality evidence suggests that vedolizumab provides a clinically meaningful improvement in HRQL in UC patients receiving maintenance therapy. These findings are important since there is a paucity of effective drugs for the treatment of UC that have the potential to both decrease disease activity and improve HRQL. More research is needed to assess the long-term effect of biologic therapy on HRQL in patients with UC. More research is needed to assess the impact of golimumab and adalimumab on HRQL in UC patients. Trials involving direct head to head comparisons of biologics would help determine which biologics provide optimum benefit for HRQL.</p> <p>9. <i>Kommentare zum Review</i></p> <p>Alle eingeschlossenen Studien zu TNF-alpha-Antagonisten oder Vedolizumab untersuchten Patienten mit aktiver moderater-schwerer CU und inadäquater Response oder Intoleranz ggü. Kortikosteroiden, Immunmodulatoren oder TNF-a-Antagonisten (letzteres gilt nur für VEDO)</p>
<p>Bickston SJ et al., 2014 [2]. Vedolizumab for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis</p> <p>Weitere SR zu Vedolizumab vs Placebo (non-Cochrane Reviews):</p> <p>Wang MC et al., 2014 [28].</p> <p>Kawalec P et al., 2014 [14].</p> <p>Jin Y et al., 2015 [13].</p> <p>Lin L et al., 2015 [17].</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The primary objectives were to determine the efficacy and safety of vedolizumab used for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Adult patients (>18 y) with active or quiescent ulcerative colitis as defined by conventional clinical, histological or endoscopic criteria Intervention: Vedolizumab Komparator: Placebo or a control medication Endpunkte: clinical remission and relapse, clinical response, endoscopic remission, endoscopic response, quality of life, adverse events, serious adverse events, withdrawal due to adverse events</p> <p>Recherche: in Medline, Embase, CENTRAL bis 06/2014 Anzahl eingeschlossene Studien / Patienten: 4 / n=606 Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane risk of bias tool. GRADE for assessing overall quality of evidence for outcomes</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>4 included studies with low risk of bias</p> <p><i>Vedolizumab versus placebo in ulcerative colitis</i> Efficacy</p> <ul style="list-style-type: none"> • statistically significant difference in failure of clinical remission favouring vedolizumab over placebo (RR 0.86, 95% CI 0.80 to 0.91), high quality of evidence • statistically significant difference in failure of clinical response favouring vedolizumab over placebo (RR 0.68, 95% CI 0.59 to 0.78), moderate quality • statistically significant difference in failure of endoscopic remission

	<p>favouring vedolizumab over placebo (RR 0.82, 95% CI 0.75 to 0.91), high quality of evidence</p> <ul style="list-style-type: none"> • no statistically significant difference in failure to achieve endoscopic response was found between vedolizumab and placebo patients (RR 1.00; 95% CI 0.62 to 1.61) • statistically significant difference in clinical relapse rates at week 52 favouring vedolizumab over placebo (RR 0.67, 95% CI 0.59 to 0.77), moderate quality of evidence • statistically significant difference in endoscopic relapse rates at week 52 favouring vedolizumab over placebo (RR 0.58, 95% CI 0.49 to 0.68), moderate quality of evidence <p>Safety</p> <ul style="list-style-type: none"> • no statistically significant difference in the incidence of adverse events between vedolizumab and placebo patients (RR 0.99, 95% CI 0.93 to 1.07), high quality of evidence • statistically significant difference in withdrawal due to adverse events favouring vedolizumab over placebo RR 0.55, 95% CI 0.35 to 0.87) • no statistically significant difference in the incidence of serious adverse events between vedolizumab and placebo patients (RR 1.02, 95% CI 0.73 to 1.42), moderate quality of evidence
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Moderate to high quality data from four studies shows that vedolizumab is superior to placebo for induction of clinical remission and response and endoscopic remission in patients with moderate to severely active ulcerative colitis and prevention of relapse in patients with quiescent ulcerative colitis. Moderate quality data from one study suggests that vedolizumab is superior to placebo for prevention of relapse in patients with quiescent ulcerative colitis. Adverse events appear to be similar to placebo. Future trials are needed to define the optimal dose, frequency of administration and long-term efficacy and safety of vedolizumab used for induction and maintenance therapy of ulcerative colitis. Vedolizumab should be compared to other currently approved therapies for ulcerative colitis in these trials.</p> <p>5. <i>Kommentare zum Review</i></p> <p>Heterogene Patientenpopulation: milde bis schwere CU, unterschiedlicher Vorbehandlungsstatus bzw. keine Angaben zur Vortherapie</p> <p>Weitere systematische Reviews (Kawalec, 2014 [14]; Lin, 2015 [17]; Jin, 2015 [13]; Wang, 2014 [28]) erzielen gleiche Schlussfolgerung zu Vedolizumab vs Placebo.</p>

Systematische Reviews

<p>Archer R et al., 2016 [1].</p> <p>Infliximab, adalimumab and golimumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis after the failure of conventional therapy (including a review of TA140 and TA262): clinical effectiveness systematic review and economic model</p> <p>Vgl. weitere NMA zum anti-TNFa-Vergleich:</p> <p>Kawalec P et al., 2016 [15].</p> <p>Stidham RW et al., 2014 [25].</p> <p>Galvan-Banqueri M et al., 2015 [8].</p> <p>Mao EJ et al., 2017 [20].</p> <p>Weitere Meta-Analysen zu anti-TNF-alpha:</p> <p><u>Anti-TNF-alpha vs. Placebo:</u></p> <p>Lopez A et al., 2015 [18].</p> <p><u>Adalimumab vs Placebo:</u></p> <p>Zhang ZM et al., 2016 [29].</p> <p>Chen X et al.,</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To assess the clinical effectiveness and cost-effectiveness of infliximab (IFX), adalimumab (ADA) and golimumab (GOL) for the treatment of patients with moderately to severely active UC after the failure of conventional therapy.</p> <hr/> <p>2. Methodik - NMA</p> <p>Population:</p> <ul style="list-style-type: none"> Adults aged ≥ 18 years with moderately to severely active UC who have had an inadequate response to conventional therapy including corticosteroids and mercaptopurine or AZA, or who are intolerant to, or have medical contraindications against, such therapies. As referred to in the final NICE scope severity of disease in adults would be defined according to the modified Truelove and Witts' severity index. Children and adolescents aged 6–17 years (inclusive) with severely active UC, who have had an inadequate response to conventional therapy including corticosteroids and mercaptopurine or AZA, or who are intolerant to, or have medical contraindications against, such therapies. As described in NICE Clinical Guideline 166,1 severity of UC in children and adolescents was to be assessed using the PUCAI <p>Intervention:</p> <ul style="list-style-type: none"> in adults: ADA, IFX, GOL. in children and adolescents: IFX. <p>Biosimilar versions of IFX (Remsima and Inflectra) are also licensed for the same indications and are considered as part of the evidence base for IFX within this assessment report</p> <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> interventions are compared against each other. Other relevant comparators include standard clinical management options, which could include a combination of aminosalicylates (sulfasalazine, mesalazine, balsalazide or olsalazine), corticosteroids (beclomethasone, budesonide, hydrocortisone or prednisolone), thiopurines (mercaptopurine or AZA), calcineurin inhibitors or elective surgical intervention. <p>Emergency surgical intervention is not considered as a comparator in this assessment.</p> <p>Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> mortality measures of disease activity rates of and duration of response, relapse and remission rates of hospitalisation rates of surgical intervention (both elective and emergency) time to surgical intervention (both elective and emergency) AEs of treatment (including leakage and infections following surgery) HRQoL. <p>Data relating to mucosal healing were not considered eligible for this assessment</p> <p>Recherche:</p> <ul style="list-style-type: none"> in MEDLINE, EMBASE, CINAHL, CDSR, CCRT, DARE, the HTA database and NHS Economic Evaluation Database; ISI Web of Science Citation Index, and the Conference Proceedings Citation
--	---

<p>2016 [5]. <u>Golimumab vs Placebo:</u> CADTH, 2014 [4]. Kawalec P et al., 2014 [14].</p>	<p>Index-Science and BIOSIS Previews.</p> <ul style="list-style-type: none"> • FDA website and EMA website were also searched as were research registers, conference proceedings and key journals. • to December 2013 <p>Anzahl eingeschlossene Studien:10 RCT</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane risk-of-bias tool</p> <p>Protocol for this review is registered with PROSPERO (CRD42013006883). Funding was provided by the HTA programme of the National Institute for Health Research.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><i>Study characteristics</i></p> <p>9 trials related to adults, 1 trial related to paediatric population.</p> <p><u>Adults (9 trials)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 4 RCT on IFX <ul style="list-style-type: none"> ○ ACT1 (Rutgeerts et al. 2005, NCT00096655) ○ ACT2 (Rutgeerts et al. 2005, NCT00036439) ○ Probert et al. 2003 ○ UC-SUCCESS (Panacionne et al. 2014, NCT00537316) <p>Plus ACT1-/ ACT2- extension studies (Reinisch et al. 2012)</p> • 3 RCT on ADA <ul style="list-style-type: none"> ○ ULTRA1 (Reinisch et al. 2011, NCT00385736) ○ ULTRA2 (Sandborn et al. 2012, NCT00408629) ○ Suzuki et al. 2014 (NCT00853099) <p>Plus ULTRA3 (Reinisch et al., 2013)= extension of ULTRA1+2</p> • 2 RCT on GOL <ul style="list-style-type: none"> ○ PURSUIT-SC (Sandborn et al. 2014a, NCT00487539) ○ PURSUIT-Maintenance (Sandborn et al. 2014b, NCT00488631), <p>Comparator in the included trials was PBO, with the exception of UC-SUCCESS which assessed the use of IFX against active comparators of AZA and combination IFX/AZA.</p> <p>No head-to-head RCTs comparing interventions of interest against each other were identified for adults.</p> <p><u>Paediatric population</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 RCT on IFX: Comparison of 2 different IFX-Maintenance regimens (Hyams et al. 2012; NCT00336492) <p><i>risks of bias assessment:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Only 3 RCTs could be considered as being at overall low risk of bias (as

allocation concealment, blinded outcome assessment and completeness of outcome data were all judged as low risk);

- 6 trials were high risk of (attrition) bias
- It should be noted that one of the maintenance trials (PURSUIT-Maintenance) rerandomised patients who had previously responded to GOL induction therapy in 2 previous trials; the extent of this potential bias on patient outcomes is unclear

Results

Direct comparison: Adults

Clinical response/ remission

- patients receiving IFX, ADA or GOL were more likely to achieve clinical response and remission at induction and maintenance time points than patients receiving PBO.

Colectomy

- ADA vs placebo:
 - colectomies to week 8 were lower in the 160 mg/80 mg of ADA group than PBO (1.4% vs. 3.6%; p-value not reported; elective or emergency not reported).
 - Colectomy rates were very slightly lower through week 52 in the ADA group (4%) vs. PBO (4.9%) (p-value not reported; elective or emergency not reported).
- GOL vs placebo: Limited data available: only 2–3% of GOL induction responders rerandomised to 50 mg or 100 mg of GOL in PURSUIT-Maintenance⁴⁸ received colectomy at the end of maintenance
- IFX vs placebo:
 - Colectomy and ostomy rates through week 54 of ACT1 were both slightly lower in the 5 mg/kg of IFX group (5.8% and 2.5%, respectively) than in the PBO group (7.4% and 4.1% respectively) (p-values not reported).
 - One patient in each case from the PBO arm was reported as having the outcomes of colectomy and an ostomy (0.7% and 0.7%) through week 54 of ACT2, while no patients in the 5 mg/kg IFX group underwent colectomy or ostomy.
 - Limited details were available from the Probert et al trial to the effect that a single patient in the PBO arm received a colectomy during the intervention period.

Hospitalisation

- Adalimumab (ULTRA1 +ULTRA2): all-cause hospitalisation incidence rate was lower for ADA than PBO (p=0.047), as was the UC-related hospitalisation incidence rate (p=0.002), with a relative risk for UC-related hospitalisation of 0.48 for ADA versus PBO (p<0.001)
- Infliximab (ACT1 and ACT2): hospitalisations through week 54 were reported to be lower for the 5 mg/kg of IFX group than PBO (ACT1,

p=0.061; ACT2, p=0.009).

Health-related quality of life

- ADA vs. Placebo
 - Induction: n.s.
 - Maintenance: week 52 IBDQ scores were higher in ADA group than PBO, indicating more favourable HRQoL in the ADA group (27 vs. 19; p<0.05). A greater proportion of patients experienced an increase in IBDQ of ≥ 16 points from baseline by week 52 in the ADA group than PBO (26.2% vs. 16.3%; p<0.05).
- GOL vs Placebo (Induction):
 - In both Phase II and Phase III of the PURSUIT-SC GOL trial, patients in the 200 mg/100 mg of GOL induction arms reported a greater change in IBDQ from baseline to week 6 than the patients of PBO groups [Phase II, mean 24.9 vs. 14.8 (p-value n.s.); Phase III mean 27.0 vs. 14.8; p<0.0001].
 - Greater proportions of patients in each GOL group achieved 'any improvement' to 'clinically meaningful improvement' in IBDQ (51.1% vs. 35.2%; p<0.001), physical component summary (41.0% vs. 31.6%; p=0.01) and mental component summary scores (42.7% vs. 28.5%; p<0.001) at w6.
- IFX (induction)
 - ACT1 trial: greater changes from baseline in SF-36 physical + mental component summary scores to week 8 for 5 mg/kg IFX than for PBO (both p<0.05).
 - ACT1 +ACT2 trials combined: Stat. sign. improvements in IBDQ and SF-36 components with 5 mg/kg IFX compared with PBO to week 8
 - Greater improvements in IBDQ and EQ-5D from baseline to week 6 in the IFX group than PBO in Probert et al.(p-value not reported).
 - greatest changes from baseline to week 16 in both IBDQ and SF-36 physical function were observed in the IFX/AZA combination treatment arm (p < 0.05 vs. AZA, p < 0.05 vs. IFX for both outcomes).

Safety

- The main safety issues highlighted in the RCT evidence appeared to be generally consistent with those previously discussed in the respective Summary of Product Characteristics (including serious infections, malignancies and administration site reactions).
- Deaths occurring during and after the study period were described in some trials evaluating GOL (PURSUIT-Maintenance) +IFX (ACT1+2) of which infection or malignancy were most commonly implicated.
- This underlines the importance of monitoring and treating serious infections and malignancies in patients receiving immunosuppressive

treatment

Direct comparison: children and adolescents aged 6-17 years (siehe Methodik)

Maintenance with 5 mg/kg of IFX every 8 weeks vs 5 mg/kg of IFX every 12 weeks (Hyams et al. trial)

Measures of disease activity

- At week 8, the median reductions in partial Mayo scores were 4 points for both the 5 mg/kg of IFX every 8 weeks group and 5 mg/kg of IFX every 12 weeks group.
- By week 30, the median reduction in partial Mayo score was approximately 3 points for the every 8 weeks group and 1 point for the every 12 weeks group.

Mortality: No deaths were reported

Rates of hospitalisation: No hospitalisation-related outcome data were reported

Rates of surgical intervention (both elective and emergency)

- 1 of 22 patients (4.5%) in the 5 mg/kg of IFX every 8 weeks group required colectomy through week 54 as compared with 2 out of 23 (8.7%) patients in the 5 mg/kg of IFX every 12 weeks treatment arm.
- Colectomy rates during maintenance: The between-group at week 54 was not significant [RR = 0.52 (random effects), 95% CI 0.05 to 5.36; p = 0.59]

Time to surgical intervention (both elective and emergency): No data reported

Health-related quality of life: No data .

Adverse events of treatment (including leakage and infections following surgery)

- Discontinuations due to AE: Through week 54, discontinuations due to at least one AE were higher in the 5 mg/kg of IFX every 12 weeks group than the every 8 weeks frequency group (6/23, 26.1% vs. 3/22, 13.6%)
- Number of patients experiencing one or more AE: All patients in both treatment arms reported at least one AE (22/22, 100% vs. 23/23, 100%)
- Number of patients experiencing 1 or more serious AE: The numbers of patients reporting at least 1 SAE were similar between the 5 mg/kg of IFX every 12 weeks (5/23, 21.7%) and every 8 weeks (4/22, 18.2%) treatment arms.
- Infections The occurrence of infections was comparable between 5 mg/kg of IFX every 8 weeks (13/22, 59.1%) and every 12 weeks (14/23, 60.9%)
- Serious infections No cases of serious infection were
- Reactivation of tuberculosis No cases were reported.
- Reactivation of hepatitis B No cases were reported.
- Administration reactions (injection site reactions/infusion reactions/serious allergic reactions) The number of patients experiencing infusion reactions were similar between treatment groups (4/22, 18.2% vs. 3/23, 13.0%).

Network meta-analysis (anti-TNF-alpha naive population)

Treatment effects were estimated using NMAs of clinical response and remission as defined by the complete Mayo score.

Base case: Clinical response in the induction phase

Probabilities of treatment rankings for this analysis: ...The model fitted the data reasonably well, with the total residual deviance, 18.16, being close to the total number of data points included in the analysis, 20. The between-studySD was estimated to be 0.12 [95% credible interval (CrI) 0.01 to 0.50], which implies mild to moderate heterogeneity between studies in treatment effects.

- All treatments were associated with beneficial treatment effects relative to PBO with the greatest effect being associated with IFX.
- All treatment effects were stat. significant at a conventional 5% level.
- IFX was associated with the greatest effect -0.92 (95% CrI -1.27 to -0.56) and was most likely to be the most effective treatment (probability of being the best = 0.93).

Table 13 presents the probabilities of achieving each of the following categories: no response, response and remission for the base-case induction phase.

- IFX was associated with the highest probability of moving from no response to response and no response to remission respectively.
- The effects of ADA and GOL on each transition probability were comparable

TABLE 13 Base case: probabilities of being in each category for the induction phase

Treatment	No response			Response			Remission		
	Mean	Median	95% CrI	Mean	Median	95% CrI	Mean	Median	95% CrI
PBO	0.640	0.641	0.568 to 0.706	0.260	0.260	0.214 to 0.308	0.099	0.097	0.062 to 0.147
ADA	0.485	0.485	0.330 to 0.642	0.324	0.327	0.247 to 0.385	0.190	0.185	0.092 to 0.322
GOL	0.448	0.447	0.262 to 0.645	0.333	0.337	0.244 to 0.393	0.219	0.212	0.094 to 0.390
IFX	0.292	0.289	0.170 to 0.438	0.351	0.353	0.280 to 0.412	0.356	0.352	0.209 to 0.523

Base case: Clinical response in maintenance phase 8-32 week

1. Patients starting in response

Probabilities of treatment rankings for this analysis:.. There was some suggestion that the model did not represent the data well with the total residual deviance, 11.73, being smaller than would be expected given the total number of data points included in the analysis, 18. The probability of observing a value < 11.73 was 0.139, which means that it could be a chance event. All four studies had smaller residual deviances than expected (ULTRA2: deviance 3.0 compared with 4 data points; ACT1: deviance 2.1 compared with 4 data points; ACT2: deviance 2.66 compared with 4 data points; and PURSUIT: deviance 4.0 compared with 6 data points). The between-studySD was estimated to be 0.17 (95% CrI 0.01 to 0.61), which implies mild to moderate heterogeneity between studies in treatment effects.

- All treatments were associated with beneficial treatment effects relative to PBO with the greatest effect being associated with 100 mg of GOL.
- none of the treatment effects were stat. signif. at a conventional 5% level.
- 100 mg of GOL was associated with the greatest effect -0.42 (95% CrI -0.78 to 0.29) and was most likely to be the most effective treatment (probability of being the best = 0.47).

Table 14 presents the probabilities of achieving each of the following categories: no response, response and remission for the base-case maintenance phase at 8–32 weeks for patients starting in response.

- 100 mg of GOL was associated with the highest probability of moving from response to remission and staying in the response state at 8–32 weeks.
- GOL was associated with the smallest probability of moving from response to no response.
- The probabilities of staying in response were comparable among all treatments at 8–32 w.

TABLE 14 Base case: probabilities of being in each category for the maintenance phase at 8–32 weeks for patients starting in response

Treatment	No response			Response			Remission		
	Mean	Median	95% CrI	Mean	Median	95% CrI	Mean	Median	95% CrI
PBO	0.524	0.525	0.426 to 0.622	0.270	0.270	0.198 to 0.341	0.206	0.202	0.117 to 0.311
ADA	0.512	0.512	0.230 to 0.782	0.261	0.267	0.140 to 0.354	0.227	0.211	0.055 to 0.493
50 mg of GOL	0.403	0.399	0.173 to 0.660	0.283	0.285	0.176 to 0.374	0.313	0.303	0.108 to 0.588
100 mg of GOL	0.368	0.360	0.149 to 0.619	0.285	0.288	0.176 to 0.377	0.347	0.338	0.129 to 0.623
IFX	0.432	0.430	0.220 to 0.659	0.282	0.283	0.189 to 0.371	0.286	0.276	0.109 to 0.518

2. Patients starting in remission

Probabilities of treatment rankings for this analysis: The model fitted the data well, with the total residual deviance, 18.20, being close to the total number of data points included in the analysis, 18. The between-study SD was estimated to be 0.18 (95% CrI 0.01 to 0.64), which implies mild to moderate heterogeneity between studies in treatment effects.

- All treatments except ADA were associated with beneficial treatment effects relative to PBO with the greatest effects being associated with 50 mg of GOL (–0.63, 95% CrI –1.36 to 0.11) and 100 mg of GOL (–0.61, 95% CrI –1.32 to 0.11).
- none of the treatment effects was statistically significant at a conventional 5% level.
- 50 mg and 100 mg of GOL was most likely to be the most effective treatments (probability of being the best = 0.47 and 0.42 respectively).

Table 15 presents the probabilities of achieving each of the following categories: no response, response and remission for the base-case maintenance phase at 8–32 weeks for patients starting in remission.

- 50 mg and 100 mg of GOL were associated with the highest probability of staying in remission and the smallest probability of moving from remission to response or remission no response at 8–32 weeks.

TABLE 15 Base case: probabilities of being in each category for the maintenance phase at 8–32 weeks for patients starting in remission

Treatment	No response			Response			Remission		
	Mean	Median	95% CrI	Mean	Median	95% CrI	Mean	Median	95% CrI
PBO	0.353	0.347	0.168 to 0.572	0.180	0.174	0.070 to 0.316	0.467	0.466	0.225 to 0.708
ADA	0.428	0.420	0.099 to 0.803	0.166	0.164	0.053 to 0.297	0.406	0.392	0.083 to 0.804
50 mg of GOL	0.177	0.152	0.027 to 0.457	0.136	0.131	0.028 to 0.283	0.687	0.708	0.321 to 0.933
100 mg of GOL	0.182	0.158	0.029 to 0.469	0.138	0.134	0.030 to 0.285	0.680	0.700	0.322 to 0.929
IFX	0.325	0.309	0.084 to 0.648	0.169	0.165	0.057 to 0.304	0.506	0.509	0.178 to 0.829

Base case: maintenance phase 32–52 weeks

1. Patients starting in response

Probabilities of treatment rankings for this analysis:… The model fitted the data reasonably well, with the total residual deviance, 12.88, being close to the total number of data points included in the analysis, 14. The between-studySD was estimated to be 0.21 (95% CrI 0.01 to 0.71), which implies mild to moderate heterogeneity between studies in treatment effects.

- All treatments except 100 mg of ADA and GOL were associated with beneficial treatment effects relative to PBO with the greatest effect being associated with 50 mg of GOL;
- none of the treatment effects was stat. sign. at a conventional 5% level.
- IFX was associated with the greatest effect –0.36 (95% CrI –1.33 to 0.62) and was most likely to be the most effective treatment (probability of being the best = 0.56).

Table 16 presents the probabilities of achieving each of the following categories: no response, response and remission for the base-case maintenance phase at 32–52 weeks for patients starting in response.

- IFX was associated with the highest probability of moving from response to remission and the smallest probability of moving from response to no response at 32–52 weeks.
- probabilities of staying in the response state were comparable among treatments at 32–52 weeks.

TABLE 16 Base case: probabilities of being in each category for the maintenance phase at 32–52 weeks for patients starting in response

Treatment	No response			Response			Remission		
	Mean	Median	95% CrI	Mean	Median	95% CrI	Mean	Median	95% CrI
PBO	0.338	0.319	0.066 to 0.711	0.370	0.378	0.122 to 0.604	0.292	0.259	0.027 to 0.717
ADA	0.450	0.440	0.063 to 0.889	0.327	0.340	0.067 to 0.562	0.223	0.167	0.005 to 0.716
50 mg of GOL	0.295	0.258	0.025 to 0.750	0.353	0.363	0.081 to 0.616	0.352	0.319	0.021 to 0.842
100 mg of GOL	0.410	0.393	0.055 to 0.852	0.342	0.353	0.083 to 0.581	0.248	0.199	0.009 to 0.741
IFX	0.250	0.205	0.013 to 0.716	0.341	0.353	0.065 to 0.621	0.409	0.385	0.029 to 0.892

2. Patients starting in remission

Probabilities of treatment rankings for this analysis:… The model fitted the data well, with the total residual deviance, 18.46, being close to the total number of data points included in the analysis, 18. The between-studySD was estimated to be 0.21 (95% CrI 0.01 to 0.72), which implies mild to moderate heterogeneity between studies in treatment effects.

- All treatments except 50 mg of GOL were associated with beneficial treatment effects relative to PBO with the greatest effect being associated with ADA.

- only the treatment effects of ADA were statistically significant at a conventional 5% level.
- ADA was associated with the greatest effect -1.04 (95% CrI -1.93 to -0.12) and was most likely to be the most effective treatment (probability of being the best = 0.84).

Table 17 presents the probabilities of achieving each of the following categories: no response, response and remission for the base-case maintenance phase at 32–52 weeks for patients starting in remission.

- ADA was associated with the highest probability of staying in remission and the smallest probability of moving from remission to response or from remission to no response at 32–52 weeks.

TABLE 17 Base case: probabilities of being in each category for the maintenance phase at 32–52 weeks for patients starting in remission

Treatment	No response			Response			Remission		
	Mean	Median	95% CrI	Mean	Median	95% CrI	Mean	Median	95% CrI
PBO	0.301	0.296	0.174 to 0.449	0.164	0.147	0.029 to 0.449	0.536	0.548	0.237 to 0.734
ADA	0.081	0.059	0.005 to 0.288	0.084	0.061	0.005 to 0.337	0.834	0.874	0.447 to 0.985
50 mg of GOL	0.329	0.314	0.080 to 0.664	0.155	0.141	0.024 to 0.415	0.515	0.523	0.135 to 0.851
100 mg of GOL	0.266	0.245	0.052 to 0.604	0.147	0.132	0.020 to 0.417	0.587	0.604	0.169 to 0.894
IFX	0.247	0.220	0.033 to 0.613	0.140	0.126	0.017 to 0.413	0.613	0.634	0.174 to 0.928

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Evidence was identified to demonstrate that patients receiving IFX, ADA or GOL were more likely to achieve clinical response and remission at induction and maintenance time points than patients receiving PBO. Patients in the UC-SUCCESS trial who received combination treatment with IFX and AZA experienced the most favourable rates of steroid-free remission when compared with IFX and AZA treatment groups. Seven RCTs performed on adult populations contributed data on clinical response and remission at induction or maintenance time points to NMAs.

Based on the NMA, in the induction phase all treatments were associated with statistically significant beneficial effects relative to PBO, with the greatest effect being associated with IFX.

For patients classified as responders at the end of the induction phase, treatment effects were not statistically significant, although the greatest effect at 8–32 weeks was associated with 100 mg of GOL. At 32–52 weeks, only IFX and 50 mg of GOL were associated with beneficial effects on clinical response.

For patients classified as being in remission at the end of the induction phase, all treatments except for ADA were associated with beneficial treatment effects relative to PBO, with the greatest effect being associated with 50 mg and 100 mg of GOL, although the effects were not statistically significant at 8–32 weeks. At 32–52 weeks, all treatments except 50 mg of GOL were associated with beneficial

treatment effects relative to PBO, with the greatest effect being associated with ADA (the only treatment with statistically significant effect). ADA was associated with the highest probability of staying in remission and the smallest probability of moving from remission to response and from remission to no response.

5. *Kommentare zum Review*

- indirekte Vergleiche beruhen nur auf placebo-kontrollierten Studien, es liegen keine Studien mit aktiven Vergleichen vor
- zentrale Annahme der Konsistenz der Ergebnisse aus direkten und indirekter Evidenz kann aufgrund fehlender direkter Vergleiche nicht beurteilt werden
- Überprüfung der zentralen Annahme der Ähnlichkeit:
Patientencharakteristika und Design der Studien detailliert beschrieben und diskutiert
- Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um den Impact der verschiedenen Studien und Populationen auf die Ergebnisse zu bewerten
- Placebo (=Brückenkomparator) zwischen den Studien aufgrund der verschiedenen Applikationsschemata der aktiven Medikamente unterschiedlich (i.v. / SC / unterschiedliche Häufigkeit der Anwendung);
Placebo-Response der Patienten variierte zwischen den Studien

→ Eingeschränkte Aussagesicherheit der NMA

Weitere Netzwerkmetaanalysen mit gleicher Fragestellung erzielen ähnliche Schlussfolgerungen:

- Kawalec et al. 2016 [15]: No significant differences in efficacy in the maintenance phase between infliximab and golimumab or adalimumab were revealed. Infliximab proved to be more effective than adalimumab but of similar efficacy to that of golimumab in the induction phase.
- Stidham et al. 2014 [25]: Compared to placebo, infliximab, adalimumab and golimumab are all effective for the induction and maintenance of remission in ulcerative colitis. However, network meta-analysis demonstrates that no single agent is clinically superior to the others and therefore, other factors such as cost, safety, route of administration and patient preference should dictate our choice of anti-TNF agents. A randomised comparative efficacy trial between infliximab and adalimumab in UC is of practical size and should be performed.
- Galvan-Banqueri et al. 2015 [8]: In relation to the clinical remission, in the induction and maintenance period, there are no statistically significant differences between the three anti-TNF drugs. In relation to the clinical response and mucosal healing, in the induction period, there are statistically significant differences between infliximab and adalimumab. In conclusion, infliximab, adalimumab and golimumab appear to be similarly effective therapeutic alternatives. Therefore, other considerations such as safety, tolerance and cost-effectiveness should be taken into account in order to select the most appropriate treatment.
- Mao et al. 2017 [20] (Focus on hospitalisation and surgery; inclusion of

	<p>ULTRA1+ULTRA2 [ADA] and ACT1+ACT2 [IFX]: Based on NMA no differences between infliximab and adalimumab were observed in the rates of UC-related hospitalisation. The rates of colectomy were also comparable for adalimumab compared to infliximab</p> <p>Eingeschlossene Studien in weiteren systematischen Reviews abgebildet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anti-TNF-alpha vs. Placebo: Lopez et al. 2015 [18] • Adalimumab vs Placebo: Zhang et al. 2016 [29]; Chen et al. 2016 [5] • Golimumab vs Placebo: CADTH 2014 [4], Kawalec et al. 2014 [14] <p>Ergebnisse zur Lebensqualität im Vergleich zu Placebo: siehe auch LeBlanc K et al., 2015 [16] im Abschnitt Cochrane Reviews</p>
<p>Vickers AD et al., 2016 [27].</p> <p>Systematic Review with Network Meta-Analysis: Comparative Efficacy of Biologics in the Treatment of Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis</p> <p>Vgl. weitere NMA:</p> <p>Danese S et al., 2014 [6].</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To compare the efficacy of biologics in adults with moderately-to-severely active UC, stratified by prior exposure to anti-tumour necrosis factor (anti-TNF) therapy.</p> <hr/> <p>2. Methodik - NMA</p> <p>Population: patients with moderately to severely active UC</p> <p>Intervention: adalimumab, infliximab, golimumab, vedolizumab</p> <p>Komparator. k.A.</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • efficacy outcome: clinical response, durable clinical response, clinical remission, durable clinical remission, Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) response, steroid-free (SF) remission, mucosal healing and durable mucosal healing. • safety outcomes: surgery required, hospitalisations, overall adverse events (AEs), serious AEs, discontinuations due to AEs, severe AEs and fatal AEs. • quality-of-life outcomes (IBDQ, SF-36 Health Survey), <p>Recherche: in MEDLINE, Embase and the Cochrane library from initiation until 11 February 2014</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien / Patienten: 8 RCTs</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: risk of bias assessment based on National NICE "specification for manufacturers"</p> <hr/> <p>3. Ergebnisse</p> <p><i>Included RCT</i></p> <p>None of the studies were head-to-head comparisons of biological agents, so all results are based on indirect comparisons. No prospective non-RCTs with more than one treatment arm were identified for inclusion in the review</p> <ul style="list-style-type: none"> • ADA vs placebo: 3 trials (ULTRA1, ULTRA2, Suzuki, 2014) • IFX vs placebo: 2 trials (ACT1, ACT2) • GOL vs placebo: 2 trials (PURSUIT-SC, PURSUIT-Maintenance) • VEDO vs placebo: 1 trial (GEMINI 1) <p><i>Risk of bias</i></p>

Study	Randomisation	Concealment of treatment allocation	Groups similar at study outset	Blinding of care providers, participants, and outcome assessors	ITT analysis included	Unexpected imbalances in drop-outs between groups	Selective reporting
GEMINI 1 [28]	+	+	+	+	+	+	+
ULTRA 1 [44]	+	+	+	+	+	+	+
ULTRA 2 [Induction] [45]	+	?	+	?	+	+	+
ULTRA 2 [Maintenance] [46]	-	?	+	?	+	+	+
ACT 1 [27]	+	?	+	+	+	?	+
ACT 2 [27]	+	?	+	+	+	?	+
PURSUIT-SC [47]	+	+	+	+	+	+	+
PURSUIT-M [48]	+	+	+	+	?	+	+
Suzuki (2014) [Induction] [49]	+	+	+	+	-	+	+
Suzuki (2014) [Maintenance] [49]	-	?	+	+	-	+	+

+ Low risk of bias ? Unclear risk of bias - High risk of bias

Fig 2. Risk of bias assessment of trials included in the mixed-treatment comparison. ITT, intent-to-treat.

5 studies with low or unclear risk of bias, 3 studies with high risk of bias

Effects of intervention in anti-TNF therapy-naïve subpopulation

Induction (7 trials)

- All biologics (vedolizumab, adalimumab, golimumab and infliximab) showed significantly better clinical response, clinical remission and mucosal healing than placebo during the induction phase (Fig.3)

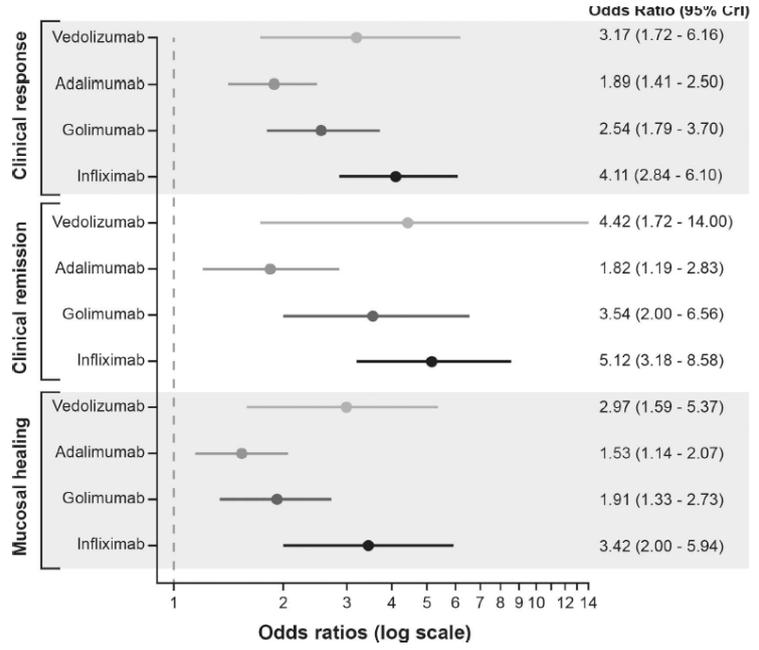


Fig 3. Forest plot of the odds ratios for biologics vs. placebo for anti-TNF therapy-naïve patients in induction studies. CrI, credible interval; TNF, tumour necrosis factor. Note: Adalimumab induction dose: 160 mg followed by 80 mg; vedolizumab induction dose: 300 mg; golimumab induction dose: 200 mg subcutaneous at week 0, followed by 100 mg at week 2 and then 100 mg every 4 weeks; infliximab induction dose: 5 mg/kg intravenously at week 0, followed by 5 mg/kg at 2 and 6 weeks.

- Infliximab demonstrated a significant improvement over adalimumab in
 - clinical response (OR [95% CrI], 2.19 [1.35–3.55]),
 - clinical remission (OR [95% CrI], 2.81 [1.49–5.49]), and
 - mucosal healing (OR [95% CrI], 2.23 [1.21–4.14])
- There was no evidence to suggest differences between infliximab and vedolizumab, between infliximab and golimumab, or between labelled

doses of the other licensed treatments (vedolizumab, adalimumab, and golimumab) for clinical response, clinical remission, or mucosal healing.

- Vedolizumab showed significantly better results for discontinuation due to AEs than adalimumab (0/130 patients vs. 11/220 patients, respectively, OR [95% CrI], 0.00 [0.00– 0.19]); however, the results were from a smaller network of evidence.

Maintenance (5 trials)

In 2 of the 5 maintenance studies (PURSUIT-M and GEMINI 1), only patients who achieved clinical response at induction were eligible and were rerandomised to placebo or active treatment for maintenance therapy. The maintenance analysis presented includes the ULTRA 2, ACT 1, and Suzuki et al, which did not rerandomise after induction.

- Vedolizumab and golimumab both showed significantly better durable clinical response than placebo during the maintenance phase (Fig 5).
- All biologics, except infliximab, showed significantly better clinical remission at maintenance than placebo. (Fig 5).
- Only vedolizumab showed significantly better mucosal healing at maintenance than placebo (OR [95% CrI], 4.79 [2.33– 9.93]). (Fig 5).

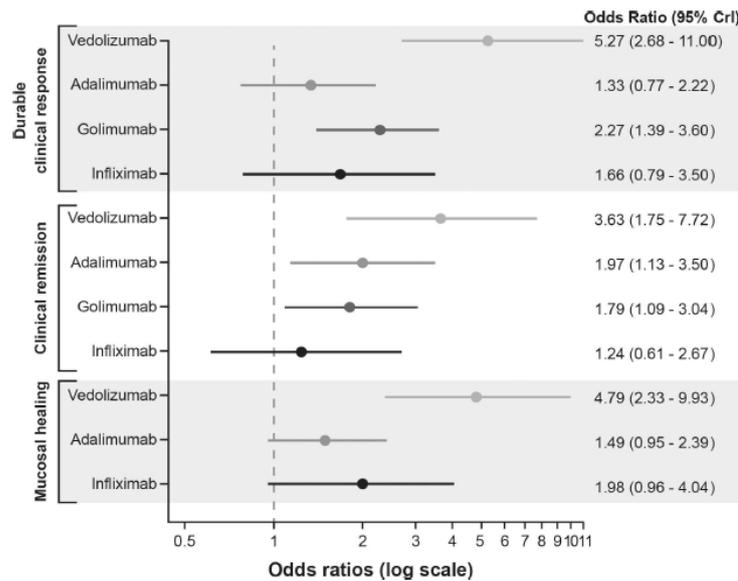


Fig 5. Forest plot of the odds ratios for biologics vs. placebo for anti-TNF therapy-naïve patients in maintenance studies. CrI, credible interval; TNF, tumour necrosis factor. Note: Adalimumab maintenance dose: 40 mg every other week; vedolizumab maintenance dose: 300 mg every 8 weeks; golimumab maintenance dose: 100 mg every 4 weeks; infliximab maintenance dose: 5 mg/kg intravenously every 8 weeks.

- vedolizumab showed significantly better durable clinical response than
 - adalimumab (OR [95% CrI], 3.96 [1.67–9.84]),
 - infliximab (OR [95% CrI], 3.18 [1.14–9.20]), and
 - golimumab (OR [95% CrI], 2.33 [1.04–5.41]) (Fig 6).
- Vedolizumab showed at maintenance:
 - a significant improvement in clinical remission over infliximab (OR [95% CrI], 2.93 [1.03–8.28]) and
 - significant improvement in mucosal healing over adalimumab (OR [95% CrI], 3.21 [1.33– 7.35]) at maintenance. (Fig 6).

- Vedolizumab (3/79 patients) showed significantly better results for discontinuation due to AEs than
 - adalimumab (22/177 patients, OR [95% CrI], 0.14 [0.02–0.67]),
 - golimumab (14/154 patients, OR [95% CrI], 0.21 [0.03–0.99]).

A) Durable Clinical Response

Vedolizumab			
OR, 3.18 (95% CrI, 1.14-9.20)	Infliximab		
OR, 2.33 (95% CrI, 1.04-5.41)	OR, 0.73 (95% CrI, 0.31-1.77)	Golimumab	
OR, 3.96 (95% CrI, 1.67-9.84)	OR, 1.24 (95% CrI, 0.51-3.15)	OR, 1.69 (95% CrI, 0.85-3.70)	Adalimumab

B) Clinical Remission

Vedolizumab			
OR, 2.93 (95% CrI, 1.03-8.28)	Infliximab		
OR, 2.03 (95% CrI, 0.84-5.05)	OR, 0.69 (95% CrI, 0.29-1.77)	Golimumab	
OR, 1.81 (95% CrI, 0.74-4.90)	OR, 0.63 (95% CrI, 0.24-1.63)	OR, 0.90 (95% CrI, 0.43-1.98)	Adalimumab

C) Mucosal Healing

Vedolizumab			
OR, 2.43 (95% CrI, 0.87-6.66)	Infliximab		
—	—	Golimumab	
OR, 3.21 (95% CrI, 1.33-7.35)	OR, 1.31 (95% CrI, 0.57-3.12)	—	Adalimumab

Fig 6. Comparative efficacy of biological agents as maintenance therapy for anti-TNF therapy-naïve subpopulation. CrI, credible interval; OR, odds ratio; TNF, tumour necrosis factor. Note: Treatment effect estimates come from Bayesian mixed-treatment comparison. ORs >1.0 favour the treatment in the left upper square. To obtain ORs for comparison in the opposite direction, reciprocals should be calculated.

Efficacy and safety of biological agents in the anti-TNF therapy experienced/ failure subpopulation

Analyses based on the anti-TNF therapy-failure population in the vedolizumab study (GEMINI 1) and the anti-TNF therapy-experienced population adalimumab study ULTRA 2

Induction (Table 3)

- Vedolizumab showed significant improvement in clinical response over placebo (OR [95% CrI], 2.5 [1.2–5.5]); in other comparisons with placebo, significant differences were not seen
- There was no evidence to suggest differences between adalimumab and vedolizumab for clinical response, clinical remission, or mucosal healing

Maintenance (Table 3)

- Both vedolizumab and adalimumab were significantly better than placebo for clinical remission at maintenance (ORs [95% CrI], 12.0 [3.14–78.0] and 3.6 [1.01–18.0], respectively).
- only vedolizumab demonstrated significantly better durable clinical response (OR [95% CrI], 4.89 [1.74–16.0]) and mucosal healing (OR [95% CrI], 9.09 [2.74– 40.0]) than placebo

- There was no evidence to suggest differences between adalimumab and vedolizumab for durable clinical response and clinical remission
- Vedolizumab showed significantly improved mucosal healing over adalimumab (OR [95% CrI], 6.72 [1.36–41.0]).

Table 3. Comparative efficacy of biological agents for induction and maintenance therapy for anti-TNF therapy-experienced subpopulation.

Time point (Endpoint)	Odds ratio (95% CrI)		
	Vedolizumab vs. adalimumab	Vedolizumab vs. placebo	Adalimumab vs. placebo
Induction			
Clinical response	1.74 (0.69–4.45)	2.51* (1.18–5.48)	1.43 (0.79–2.64)
Clinical remission	2.72 (0.43–23.79)	3.66 (0.87–27.98)	1.37 (0.47–4.03)
Mucosal healing	1.56 (0.57–4.22)	1.70 (0.80–3.81)	1.09 (0.60–2.10)
Maintenance			
Durable clinical response	2.04 (0.44–9.01)	4.89* (1.74–15.89)	2.47 (0.90–6.99)
Clinical remission	3.40 (0.40–32.52)	12.14* (3.14–78.38)	3.60* (1.01–18.23)
Mucosal healing	6.72* (1.36–41.17)	9.09* (2.74–40.06)	1.36 (0.50–3.91)

CrI, credible interval; OR, odds ratio; TNF, tumour necrosis factor.

* = significant.

4. Fazit der Autoren

In the anti-TNF-naïve population, infliximab demonstrated a significant improvement over adalimumab for these endpoints in the induction setting; however, there was no evidence to suggest differences between infliximab and vedolizumab, between infliximab and golimumab, or between labelled doses of the other biologics (vedolizumab, adalimumab, and golimumab).

In the maintenance setting, there is a suggestion that vedolizumab demonstrates benefits compared with comparators, irrespective of prior anti-TNF-therapy exposure for both durable clinical response and mucosal healing.

A head-to-head study is necessary to definitively demonstrate differences in efficacy between the biological therapies used to treat UC.

5. Kommentare zum Review

- indirekte Vergleiche beruhen nur auf placebo-kontrollierten Studien;
- zentrale Annahme der Konsistenz der Ergebnisse aus direkten und indirekter Evidenz kann aufgrund der fehlenden direkten Vergleiche nicht beurteilt werden
- zentrale Annahme der Ähnlichkeit: Patientencharakteristika und Studiendesign grob beschrieben und diskutiert
- Placebo (=Brückenkomparator) zwischen den Studien aufgrund der verschiedenen Applikationsschemata der aktiven Medikamente unterschiedlich (i.v. / SC / unterschiedliche Häufigkeit der Anwendung); Placebo-Response der Patienten variierte zwischen den Studien

→ geringe Aussagesicherheit der Ergebnisse

Weitere NMA zu dieser Fragestellung mit ähnlicher Schlussfolgerungen (gleiche Studien eingeschlossen)

- Danese et al. 2014 [6]: The results of network meta-analysis suggested that infliximab is more effective to induce clinical response and mucosal healing than adalimumab. No other indirect comparison reached statistical significance. For maintenance, 6 double-blind, placebo-controlled trials that were rated high risk of bias showed that all biological agents have greater clinical efficacy than placebo. The occurrence of

	adverse events was not different between biological agents and placebo.																																												
Lv R et al., 2014 [19]. Tumor necrosis factor alpha blocking agents as treatment for ulcerative colitis intolerant or refractory to conventional medical therapy: a meta-analysis	1. Fragestellung To assess the efficacy and safety of anti-TNF- α agents for treatment of ulcerative colitis patients who were intolerant or refractory to conventional medical therapy.																																												
	2. Methodik Population: adult patients with UC resistant to conventional therapy of corticosteroids and/or immunosuppressive agents or refractory to intravenous corticosteroids; Intervention: anti-TNF-alpha Komparator placebo or other intervention Endpunkte: frequency of clinical remission (Mayo score \leq 2 with no individual subscore exceeding 1), frequency of long-term mucosal healing, steroid-free remission, colectomy and severe side effects Recherche: 1991 –07/2013 Anzahl eingeschlossene Studien / Patienten: 8/ n = 2122 Patienten Qualitätsbewertung der Studien: Risk of bias was assessed by Cochrane risk of bias tool; The quality of the RCTs was assessed by the Jadad scoring system by two independent investigators.																																												
	3. Ergebnisdarstellung <i>Included Studies:</i> <table border="1" data-bbox="414 1041 1380 1500"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>Participants(UC)</th> <th>Intervention</th> <th>Control</th> <th>Follow-up</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Armuzzi 2004</td> <td>Steroid-dependent</td> <td>Infliximab</td> <td>Methylprednisolone</td> <td>9.8\pm1.1 months</td> </tr> <tr> <td>Gavalas 2007</td> <td>Steroid-dependent</td> <td>Infliximab</td> <td>Methylprednisolone</td> <td>21months</td> </tr> <tr> <td>Laharie 2012</td> <td>Not respond to intravenous steroid</td> <td>Infliximab</td> <td>Ciclosporin</td> <td>98 days</td> </tr> <tr> <td>Ochsenkühn 2004</td> <td>Refractory to 5-aminosalicylates.</td> <td>Infliximab</td> <td>Prednisolone</td> <td>13 weeks</td> </tr> <tr> <td>Rutgeerts 2005 ACT 1</td> <td>Not respond to conventional therapy</td> <td>Infliximab</td> <td>Placebo</td> <td>54 weeks</td> </tr> <tr> <td>Rutgeerts 2005 ACT2</td> <td>Not respond to conventional therapy</td> <td>Infliximab</td> <td>Placebo</td> <td>30-week</td> </tr> <tr> <td>Sandborn 2009</td> <td>Not respond to conventional therapy</td> <td>Infliximab</td> <td>Placebo</td> <td>54 weeks</td> </tr> <tr> <td>Sandborn 2012</td> <td>Not respond to conventional therapy</td> <td>Adalimumab</td> <td>Placebo</td> <td>54 weeks</td> </tr> </tbody> </table> <p>Quality of the studies ranged from moderate to high (Jadad score >3). Two studies were rated at high risk of bias due to lack of proper blinding controls</p> <p><i>Clinical remission (6 trials; n=1279 patients)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • IFX (2 trials) or ADA(1 trial) vs. placebo: TNF-α blocker was significantly superior to placebo for maintenance of clinical remission (RR = 2.29; 95% [1.73, 3.03], Z =5.78, p<0.00001) • IFX vs. methylprednisolone (2 trials) or prednisolone (1 trial): no significant difference in clinical remission rates between the anti-TNF-α agents and glucocorticoid treatment (RR = 1.01; 95% [0.73, 1.42], Z =0.09, p = 0.93) <p><i>Mucosal healing (5 trials; n=1345 patients)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • IFX (2 trials) or aADA (1 trial) vs. placebo: TNF-α blocker was significantly superior to placebo for healing of the mucosa (RR = 1.89; 95% [1.55, 2.31], 	Study	Participants(UC)	Intervention	Control	Follow-up	Armuzzi 2004	Steroid-dependent	Infliximab	Methylprednisolone	9.8 \pm 1.1 months	Gavalas 2007	Steroid-dependent	Infliximab	Methylprednisolone	21months	Laharie 2012	Not respond to intravenous steroid	Infliximab	Ciclosporin	98 days	Ochsenkühn 2004	Refractory to 5-aminosalicylates.	Infliximab	Prednisolone	13 weeks	Rutgeerts 2005 ACT 1	Not respond to conventional therapy	Infliximab	Placebo	54 weeks	Rutgeerts 2005 ACT2	Not respond to conventional therapy	Infliximab	Placebo	30-week	Sandborn 2009	Not respond to conventional therapy	Infliximab	Placebo	54 weeks	Sandborn 2012	Not respond to conventional therapy	Adalimumab	Placebo
Study	Participants(UC)	Intervention	Control	Follow-up																																									
Armuzzi 2004	Steroid-dependent	Infliximab	Methylprednisolone	9.8 \pm 1.1 months																																									
Gavalas 2007	Steroid-dependent	Infliximab	Methylprednisolone	21months																																									
Laharie 2012	Not respond to intravenous steroid	Infliximab	Ciclosporin	98 days																																									
Ochsenkühn 2004	Refractory to 5-aminosalicylates.	Infliximab	Prednisolone	13 weeks																																									
Rutgeerts 2005 ACT 1	Not respond to conventional therapy	Infliximab	Placebo	54 weeks																																									
Rutgeerts 2005 ACT2	Not respond to conventional therapy	Infliximab	Placebo	30-week																																									
Sandborn 2009	Not respond to conventional therapy	Infliximab	Placebo	54 weeks																																									
Sandborn 2012	Not respond to conventional therapy	Adalimumab	Placebo	54 weeks																																									

	<p>p<0.00001)</p> <ul style="list-style-type: none"> IFX vs. prednisolone (1 trial): both are equally effective for sustaining mucosal healing in UC (RR = 0.88; 95% [0.31, 2.44], p =0.80) IFX vs. cyclosporine (1 trial): both are equally effective for sustaining mucosal healing in UC (RR =1.04; 95% [0.70, 1.55], p =0.85) <p><i>Steroid-free remission (3 trials; n= 698 patients)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> IFX (2 trials) or ADA (1 trial) vs. placebo: superiority of TNF-a blockers (RR = 2.97; 95% [1.77, 4.96], p<0.0001). <p><i>Colectomy rate (3 trials; n= 863 patients)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> IFX vs. placebo (1 trial): superiority of IFX (RR = 0.64; 95% [0.43, 0.97], p=0.03) IFX vs prednisolone (1 trial): the colectomy rate was equivalent between those receiving infliximab and those receiving prednisolone (RR =3.00; 95% [0.14, 65.90], p =0.49) IFX vs. cyclosporine (1 trial): infliximab is as effective as cyclosporine in preventing patient colectomy (RR = 1.22; 95% [0.57, 2.60], p = 0.60) <p><i>Serious side effects (5 trials; n= 2088 patients)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> IFX (3 trials) or ADA (1 trial) vs. placebo: the occurrence of serious side effects was equivalent between TNF-α and placebo (RR = 0.83; 95%[0.69, 1.00], Z =1.98, p =0.05) IFX vs. cyclosporine (1 trial): no significant difference was found between the anti-TNF-α group and the cyclosporine in terms of serious side effects (RR = 0.63; 95% [0.30, 1.34], Z = 1.19, p = 0.23)
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>TNF-a blockers are effective and safe therapies for the induction and maintenance of long-term remission and prevention of treatment by colectomy for patients with refractory ulcerative colitis where conventional treatment was previously ineffective. Furthermore, infliximab and cyclosporine were found to be comparable for treating acute severe steroid-refractory ulcerative colitis.</p> <p>5. <i>Kommentare zum Review</i></p> <p>Placebo-kontrollierten Studien in weiteren Reviews eingeschlossen (siehe Archer et al. 2016)</p>
<p>Ford AC et al., 2013 [7].</p> <p>Opportunistic Infections With Anti-Tumor Necrosis Factor- α Therapy in Inflammatory Bowel Disease: Meta-Analysis of Randomized</p>	<p>1. Fragestellung Several anti-tumor necrosis factor- α (TNF α) antibodies have demonstrated efficacy in Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). These drugs carry the theoretical risk of opportunistic infection, but no systematic review and meta-analysis has examined this issue specifically.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa (> 90 % of participants over the age of 16 years)</p> <p>Intervention: anti-TNF α (adalimumab, certolizumab, golimumab, or infliximab)</p> <p>Komparator: plazebo</p> <p>Endpunkte: Opportunistic infections (<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , oral or esophageal candidiasis, varicella-zoster virus infection, herpes zoster infection,</p>

Controlled Trials	<p>Epstein-Barr virus or cytomegalovirus infection, <i>Nocardia</i> infection, <i>Pneumocystis jirovecii</i> infection, <i>mycobacterium avium complex</i> infection, herpes simplex infection, or other unspecified opportunistic infections)</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 1946 bis 11/2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 22 studies (n=4,135 patients)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Risk of bias was assessed as described in the Cochrane handbook</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • 7 der eingeschlossenen Studien relevant für Fragestellung, Anzahl der Patienten (n=2488) • Subgroup analyses of RR of opportunistic infection with anti-TNF therapies vs. placebo in UC: 1.78; 95% CI 0.72 – 4.42 <p>Overall risk of opportunistic infections with anti-TNF a therapy vs. placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The RR of developing an opportunistic infection was significantly higher with anti-TNF α therapy (2.05; 95 % CI 1.10 – 3.85, NNH = 500; 95 % CI 200 – 1,567). • The RR of tuberculosis infection was 2.52 (95 % CI 0.62 – 10.21). <hr/> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Anti-TNF therapy doubles the risk of opportunistic infections in inflammatory bowel disease patients. This underlines the importance of adherence to guidelines for their prevention and management.</p>
<p>Gisbert JP et al., 2015 [10]. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To investigate the efficacy and safety of a second anti-TNF agent after primary/secondary failure or intolerance to a first drug.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: IBD patients after failure (primary or secondary) or intolerance to a first anti-TNF treatment. Intervention: anti-TNF treatment Komparator: k.A. Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>primary outcome:</u> percentage of remission and/or response obtained with the second anti-TNF, depending on the type of IBD. • <u>Secondary outcomes:</u> incidence of severe AEs or SAEs related to the second anti-TNF given, and its relation with the need of discontinuing the therapy. <p>Studientyp: prospective and retrospective studies Recherche: in Medline + Embase in 10/2014 Anzahl eingeschlossene Studien / Patienten: 46 (37 focused on CD, 8 on UC, and 1 on pouchitis) Qualitätsbewertung der Studien: keine</p> <p>The publication/ reporting bias was assessed by funnel plots only in those analyses including more than 10 studies. None of the funnel plots showed evidence of publication bias.</p>

3. Ergebnisdarstellung (Fokus auf CU-Studien)

Primary failure was defined as no response to the first anti-TNF, secondary failure as a loss of response (after a previous response), and intolerance as discontinuation of the first treatment owing to AEs.

Remission and response in UC (Eight studies)

- Treatment was switched to ADA after discontinuation of IFX in all studies
- No sub-analyses could be performed, as follow-up times were not consistent and most authors did not subdivide results regarding the reason for switching (see Appendix: table S3)

Switching to an alternative anti-TNF drug in UC (six studies)

- All UC studies switched IFX -> ADA
- Only four studies reported remission rates, with figures ranging from 0% to 50%.
- No sub-analyses could be performed, as most studies did not coincide in follow-up times for measurement and most authors did not subdivide results regarding the reason for switching

Severe and serious adverse events related to the administration of a second anti-TNF in UC patients

- AE rates ranged from 20% to 39%
- SAEs ranging from 0% to 7%
- discontinuation of therapy related to AEs ranging from 0% to 48%

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Therefore, more studies are necessary to further investigate the efficacy of a second anti-TNF drug in patients with UC whose first drug fails or who could not tolerate their first drug.

Kommentare zum Review:

- Keine Bewertung der Studiengültigkeit, Einschluss unkontrollierter prospektiver und retrospektiver Studien → sehr limitierte Aussagekraft
- Charakteristika/Ergebnisse der eingeschlossenen Studien siehe Anhang

Leitlinien

<p>Bressler B et al., 2015 [3].</p> <p>Clinical Practice Guidelines for the Medical Management of Nonhospitalized Ulcerative Colitis: The Toronto Consensus</p>	<p>Leitlinie der Toronto Ulcerative Colitis Consensus Group</p> <p>„to develop specific recommendations for ambulatory patients with mild to severe active UC“</p>
	<p>Methodik</p> <ul style="list-style-type: none"> – systematic literature search of MEDLINE (1946 on), EMBASE (1980 on), and CENTRAL up to February 2014 – quality of evidence was assessed according to GRADE approach – Consensus Process: <ul style="list-style-type: none"> • consensus group =23 voting participants, including academic and community gastroenterologists with expertise in various aspects of UC management, a pharmacist, and a nonvoting facilitator; declaration of conflict of interest • preparation of statement drafts by working groups, discussion and finalization of statements during consensus conference • A statement was accepted if >75% of participants voted 4 (agree) or 5 (strongly agree) on a scale of 1 to 5 (with 1, 2, and 3 indicating disagree strongly, disagree, and uncertain, respectively) – GoR: strength of each recommendation was assigned per GRADE system, as strong (“we recommend...”) or weak (“we suggest...”). – Funding: <ul style="list-style-type: none"> • consensus meeting was funded by unrestricted grants to the Canadian Association of Gastroenterology from AbbVie Canada, Actavis Specialty Pharmaceuticals, Janssen Inc, Shire Pharma Canada ULC, Takeda Canada, and the Canadian Institutes of Health Research. <p>The Canadian Association of Gastroenterology administered all aspects of the meeting, and the funding sources had no role in drafting or approving these guidelines.</p>
	<p>Empfehlungen</p> <p>Statement 20.</p> <p>In patients with UC who fail to respond to thiopurines or corticosteroids, we recommend anti-TNF therapy to induce complete corticosteroid-free remission.</p> <p><i>GRADE: Strong recommendation, high-quality evidence. Vote: strongly agree, 70%; agree, 30%.</i></p> <p>The anti-TNF therapies, infliximab, adalimumab, and golimumab, have shown efficacy for the induction and maintenance of remission in patients with moderate to severe active UC.</p> <p>Infliximab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ford AC et al. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2011;106:644–659; quiz 660. • Lawson MM et al. Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev 2006: CD005112. • Lv R et al. Tumor necrosis factor alpha blocking agents as treatment for ulcerative colitis intolerant or refractory to conventional medical therapy: a meta-analysis.

PLoS One 2014;9:e86692.

Adalimumab

- Reinisch W et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut* 2011;60:780–787.
- Sandborn WJ et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012;142:257–265. e1–3.

Golimumab:

- Sandborn WJ et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014;146:85–95; quiz e14–e15.

Statement 21.

When starting anti-TNF therapy, we recommend it be combined with a thiopurine or methotrexate rather than used as monotherapy to induce complete remission.

GRADE: Strong recommendation, moderate-quality evidence for azathioprine and very low-quality evidence for methotrexate. Vote: strongly agree, 26%; agree, 65%; uncertain, 9%.

....The data from RCTs regarding the use of anti-TNF therapies and azathioprine in combination are sparse, and no such data exist for combination therapy with methotrexate. The efficacy of anti-TNF therapy in combination with azathioprine is supported by the results of the UC SUCCESS trial and observational data....

Statement 25.

In patients with UC who have a suboptimal response to anti-TNF induction therapy, we recommend dose intensification to achieve complete remission. *GRADE: Strong recommendation, very low-quality evidence. Vote: strongly agree, 39%; agree, 61%.*

Statement 26.

In patients with UC who lose response to anti-TNF maintenance therapy, we recommend optimizing dose to recapture complete remission. *GRADE: Strong recommendation, very low-quality evidence. Vote: strongly agree, 61%; agree, 39%.*

Statement 28

In patients with primary failure to an anti-TNF therapy, we recommend switching to vedolizumab over switching to another anti-TNF therapy to induce complete corticosteroid-free remission. *GRADE: Strong recommendation, very low quality evidence. Vote: strongly agree, 48%; agree, 43%; uncertain, 9%.*

Statement 29.

In patients with secondary failure to an anti-TNF therapy, we recommend switching to another anti-TNF therapy or vedolizumab based on therapeutic drug monitoring results to induce complete corticosteroid-free remission. *GRADE: Strong recommendation, very low-quality evidence. Vote: strongly agree, 43%; agree, 57%.*

Statement 30.

In patients with moderate to severe active UC who fail to respond to corticosteroids, thiopurines, or anti-TNF therapies, we recommend vedolizumab to induce complete corticosteroid-free remission. *GRADE: Strong recommendation, moderate quality evidence. Vote: strongly agree, 70%; agree, 26%; disagree, 4%.*

In patients with biologic failure despite dose intensification, no studies have directly compared switching to vedolizumab and switching to an alternate anti-TNF therapy. The available observational data suggest that switching to a different anti-TNF therapy may be more effective in patients who develop ADAs and less effective in primary failure.

	<ul style="list-style-type: none"> • Roblin X et al. Association between pharmacokinetics of adalimumab and mucosal healing in patients with inflammatory bowel diseases. Clin Gastroenterol Hepatol 2014;12:80–84.e2. • Afif W et al. Clinical utility of measuring infliximab and human anti-chimeric antibody concentrations in patients with inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2010;105:1133–1139. • Roblin X et al. Development of an algorithm incorporating pharmacokinetics of adalimumab in inflammatory bowel diseases. Am J Gastroenterol 2014;109:1250–1256. <p>Because vedolizumab acts via a different mechanism than anti-TNF therapies, it is possible that switching to this class of agents may be effective in patients with either primary or secondary anti-TNF therapy failure.</p>
<p>NICE, 2013 [21].</p> <p>Ulcerative colitis Management in adults, children and young people</p>	<p>NICE Guideline produced by National Clinical Guideline Centre (NCGC)</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <ul style="list-style-type: none"> – multidisciplinary Guideline Development Group (GDG) comprising professional group members and consumer representatives of the main stakeholders developed this guideline – systematic search in MEDLINE, Embase, Cinahl, Cochrane Library up to 11/2012 – relevant studies were critically appraised using the appropriate checklists as specified in The Guidelines Manual. – summaries of the evidence were generated by outcome: quality of evidence assessed by GRADE approach, GRADE profiles were reported – GoR: the wording of recommendation reflects the strength of recommendation (for example the word “offer” was used for strong recommendations and “consider” for weak recommendations) – public consultation and feedback as part of the quality assurance and peer review <hr/> <p>Empfehlungen</p> <p>Step 1 therapy</p> <p>For people admitted to hospital with acute severe ulcerative colitis (either a first presentation or an inflammatory exacerbation):</p> <ul style="list-style-type: none"> • offer intravenous corticosteroids to induce remission and • assess the likelihood that the person will need surgery <p>Consider intravenous ciclosporin or surgery for people:</p> <ul style="list-style-type: none"> • who cannot tolerate or who decline intravenous corticosteroids or • for whom treatment with intravenous corticosteroids is contraindicated. <p>Take into account the person's preferences when choosing treatment.</p> <p>Step 2 therapy</p> <p>Consider adding intravenous ciclosporin to intravenous corticosteroids or consider surgery for people:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • who have little or no improvement within 72 hours of starting intravenous corticosteroids or • whose symptoms worsen at any time despite corticosteroid treatment. <p>Take into account the person's preferences when choosing treatment.</p> <p>For guidance on infliximab for treating acute severe ulcerative colitis (all extents of disease) in people for whom ciclosporin is contraindicated or clinically inappropriate, refer to Infliximab for acute exacerbations of ulcerative colitis (NICE technology appraisal guidance 163).</p>
<p>Gomollon F et al., 2013 [11].</p> <p>Therapeutic guidelines on ulcerative colitis: A GRADE methodology based effort of GETECCU</p>	<p>Guidelines of Spanish Group of Ulcerative Colitis and Crohn's disease (GETECCU)</p> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: AGREE methodology was followed</p> <ul style="list-style-type: none"> – Interdisciplinary working team including gastroenterologists, surgeons, primary care physicians, nurses and patients – Systematic Literature Review: <ul style="list-style-type: none"> ○ Recherche: in PUBMED, EMBASE, TRIPDATABASE, COCHRANE COLLABORATION; keine explizite Angabe des Suchzeitraumes; Berücksichtigung von Studien bis Februar 2011 ○ assessment of overall quality of evidence by GRADE approach – For recommendations, consideration of <ul style="list-style-type: none"> ○ quality of the evidence, ○ weighing between the potential benefits and risks, ○ applicability in the population that will be treated and, ○ costs. <p>GoR GRADE methodology</p> <p>The recommendations issued are classified into four degrees:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>we recommend</u>, which implies strongly advising the clinician: Do it; • <u>we suggest</u> which means to advise the clinical probably do it; • <u>we do not suggest</u> which implies the same as probably don't do it; and • <u>we recommend avoiding</u> or <u>we do not recommend</u> which strongly and clearly indicates don't do it. <p>Empfehlungen</p> <p>We <u>recommend</u> the use of infliximab in induction of remission in patients with a severe UC flare, especially if they are refractory to steroids with an induction dose of 5 mg/kg, followed by another dose at 14 days, and a third dose at 42 days. (moderate quality of evidence)</p> <p>We <u>suggest</u> the use of infliximab as maintenance treatment in patients with severe UC who have obtained remission with infliximab. (low quality of evidence)</p> <p>We <u>do suggest</u> surgery as an option in severe flares of steroid-resistant UC, although in most cases, a rescue treatment with infliximab or cyclosporine must be tried previously. In some clinical scenarios, the indication is absolute, and so surgery is to be recommended: perforation, massive haemorrhage, and refractory toxic megacolon (low quality of evidence)</p>

We suggest the use of adalimumab in the treatment of moderate flare of steroid-dependence or steroid-resistance ulcerative colitis (moderate quality of evidence)

Table 2 Summary of the quality of the evidence and grade of the recommendation for the 32 statements.

Action (and clinical scenary)	Quality of evidence	Recommendation	For the clinician
<i>Maintenance treatment of UC in remission</i>			
Oral salicylates (after remission with oral salicylates)	High	Strong for (recommended)	Do it
Rectal salicylates (after remission with rectal salicylates, left-colitis)	Moderate	Strong for (recommended)	Do it
Thiopurines for steroid-dependent	Moderate	Strong for (recommended)	Do it
Methotrexate for steroid-dependent	Low	Weak against (not suggested)	Probably do not do it
Infliximab for steroid failure	High	Strong for (recommended)	Do it
Thiopurine (after remission with infliximab)	Very low	No recommendation	
Infliximab (after remission with infliximab)	Low	Weak for (suggested)	Probably do it
Thiopurine (after remission with cyclosporine)	Low	Weak for (suggested)	Probably do it
Cyclosporine (after remission with cyclosporine)	Very low	Strong against (not recommended)	Do not do it
Tacrolimus (after remission with tacrolimus)	Very low	Strong against (not recommended)	Do not do it

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

<p>NICE, 2015 [22]. Infliximab, adalimumab and golimumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis after the failure of conventional therapy (including a review of TA140 and TA262)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 1.1 Infliximab, adalimumab and golimumab are recommended, within their marketing authorisations, as options for treating moderately to severely active ulcerative colitis in adults whose disease has responded inadequately to conventional therapy including corticosteroids and mercaptopurine or azathioprine, or who cannot tolerate, or have medical contraindications for, such therapies. • Golimumab is recommended only if the company provides the 100 mg dose of golimumab at the same cost as the 50 mg dose, as agreed in the patient access scheme. • • 1.2 The choice of treatment between infliximab, adalimumab or golimumab should be made on an individual basis after discussion between the responsible clinician and the patient about the advantages and disadvantages of the treatments available. This should take into consideration therapeutic need and whether or not the patient is likely to adhere to treatment. If more than 1 treatment is suitable, the least expensive should be chosen (taking into account administration costs, dosage and price per dose). • • 1.3 Infliximab is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating severely active ulcerative colitis in children and young people aged 6–17 years whose disease has responded inadequately to conventional therapy including corticosteroids and mercaptopurine or azathioprine, or who cannot tolerate, or have medical contraindications for, such therapies. • • 1.4 Infliximab, adalimumab or golimumab should be given as a planned course of treatment until treatment fails (including the need for surgery) or until 12 months after starting treatment, whichever is shorter. Specialists should then discuss the risks and benefits of continued treatment with the patient, and their parent or carer if appropriate: <ul style="list-style-type: none"> • They should continue treatment only if there is clear evidence of response as determined by clinical symptoms, biological markers and investigation, including endoscopy if necessary. People who continue treatment should be reassessed at least every 12 months to determine whether ongoing treatment is still clinically appropriate. • They should consider a trial withdrawal from treatment for all patients who are in stable clinical remission. People whose disease relapses after treatment is stopped should have the option to start treatment again. •
<p>NICE, 2015 [23]. Vedolizumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis."</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 1.1 Vedolizumab is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating moderately to severely active ulcerative colitis in adults only if the company provides vedolizumab with the discount agreed in the patient access scheme. • • 1.2 Vedolizumab should be given until it stops working or surgery is

Technology appraisal guidance TA342.	needed. At 12 months after the start of treatment, people should be reassessed to see whether treatment should continue. Treatment should only continue if there is clear evidence of ongoing clinical benefit. For people in complete remission at 12 months, consider stopping vedolizumab, resuming treatment if there is a relapse. People who continue vedolizumab should be reassessed at least every 12 months to see whether continued treatment is justified.
--------------------------------------	--

**Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie
Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology
Assessment Database) am 06.03.2017**

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Colitis, Ulcerative] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Inflammatory Bowel Diseases] this term only
3	colitis:ti,ab,kw and (ulcerosa or ulcerative):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
4	"inflammatory bowel disease":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
5	#1 or #2 or #3 or #4
6	#5 Publication Year from 2012 to 2017, in Cochrane Reviews (Reviews only) and Technology Assessments

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 07.03.2017

#	Suchfrage
1	Search colitis, ulcerative[MeSH Terms]
2	Search inflammatory bowel disease[mesh:noexp]
3	Search ulcerative colitis[Title/Abstract] OR colitis ulcerosa[Title/Abstract]
4	Search inflammatory bowel disease*[Title]
5	Search #1 OR #2 OR #3 OR #4
6	Search (((((((((((treatment*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR therapeutic[Title/Abstract]) OR monotherap*[Title/Abstract]) OR polytherap*[Title/Abstract]) OR pharmacotherap*[Title/Abstract]) OR effect*[Title/Abstract]) OR efficacy[Title/Abstract]) OR treating[Title/Abstract]) OR treated[Title/Abstract]) OR management[Title/Abstract]) OR drug*[Title/Abstract]
7	Search #5 AND #6
8	Search "colitis, ulcerative/therapy"[MeSH Terms]
9	Search inflammatory bowel disease/therapy[mesh:noexp]
10	Search #7 OR #8 OR #9
11	Search #10 AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract])))
12	Search #11 Filters: Publication date from 2012/03/01 to 2017/03/07

Leitlinien in Medline (PubMed) am 07.03.2017

#	Suchfrage
---	-----------

1	Search colitis, ulcerative[MeSH Terms]
2	Search inflammatory bowel disease[mesh:noexp]
3	Search ulcerative colitis[Title/Abstract] OR colitis ulcerosa[Title/Abstract]
4	Search inflammatory bowel disease*[Title]
5	Search #1 OR #2 OR #3 OR #4
6	Search (((((Guideline[Publication Type] OR Practice Guideline[Publication Type] OR Consensus Development Conference[Publication Type] OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type] OR guideline*[Title] OR recommendation*[Title]
7	Search #5 AND #6
8	Search #5 AND #6 Filters: Publication date from 2012/01/01 to 2017/03/07

Appendix

Gisbert 2015: Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed

Table 3. Studies evaluating the remission and response obtained with a second anti-TNF after failure of a first one, in ulcerative colitis.



Author	Year	Design	1 st /2 nd anti-TNF	2 nd anti-TNF dosage (mg)		Patients		RESPONSE						REMISSION					
				Induction	Maintenance	1 st anti-TNF failure n	%	Overall			Reason for 1 st anti-TNF failure			Overall			Reason for 1 st anti-TNF failure		
								n/N	%	Week	n/N	%	Week	n/N	%	Week	n/N	%	Week
Afif ¹⁸	2009	Prosp.	IFX/ADA	160/80	40 EOW	PF: 0 SF: 6 I: 7 Tot. 13	0 46 54	3/13	23	8	-	-	-	0/13	0	8	SF: 0/6 I: 0/7	0 0	8 8
Armuzzi ⁵⁵	2013	Retros.	IFX/ADA	160/80 and 80/40	NR	PF: 5 SF: 27 I: 23 Tot. 69	100	-	-	-	-	-	-	11/69 17/69 25/69 30/69	16 25 36 43	4 12 24 54	PF: 0/5 0/5 0/5 0/5	0 0 0 0	4 12 24 54
Baert ⁶⁰	2014	Retros.	IFX/ADA	160/80	40 EOW	PF: 11 SF: 42 I: 18 Tot. 73	15 57.5 24.6	22/73 38/73	30 52	12 52	-	-	-	16/73	22	52	-	-	-
Barreiro ¹⁹ (pouchitis)	2012	Retros.	IFX/ADA	160/80	40 EOW	PF: 0 SF: 3 I: 5 Tot. 8	0 38 62	5/8 3/8	62 38	8 26	-	-	-	1/8 1/8 2/8	13 13 25	8 26 52	-	-	-
Garcia-Bosch ²⁶	2013	Retros.	IFX/ADA	160/80 and 80/40	40 EOW	PF: 6 SF: 33 I: 0 Tot. 39	15 85 0	23/39	69	12	PF: 2/6 SF: 25/33	33 76	12 12	-	-	-	-	-	-
Oussalah ³⁹	2008	Prosp.	IFX/ADA	160/80	40 EOW	PF: 0 SF: 8 I: 5 Tot. 13	0 62 38	12/13 11/13 8/13 4/13	92 85 61 32	4 12 24 104	SF: 3/8 I: 2/5	38 40	104 104	-	-	-	-	-	
Peyrin-Biroulet ⁴⁴	2007	Prosp.	IFX/ADA	160/80	-	PF: 0 SF: 6 I: 4 Tot. 10	0 60 40	4/10	40	4	-	-	-	1/10	10	4	-	-	-
Sandborn ⁴⁹	2012	Prosp.	IFX/ADA	160/80	40 EOW	PF: NR SF: NR I: NR Tot. 98	NR NR NR	36/98 20/98	37 20	8 52	-	-	-	9/98 10/98	9.2 10	8 52	-	-	-
Taxonera ⁵⁵	2011	Retros.	IFX/ADA	160/80	40 EOW	PF: 2 SF: 16 I: 12 Tot. 30	7 53 40	16/30 18/30	53 60	4 12	PF: 0/2 SF: 10/16 I: 8/12	0 62 67	12 12 12	3/30 8/30 15/30	10 27 50	4 12 52	-	-	-

Literatur:

1. **Archer R, Tappenden P, Ren S, Martyn-St James M, Harvey R, Basarir H, et al.** Infliximab, adalimumab and golimumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis after the failure of conventional therapy (including a review of TA140 and TA262): clinical effectiveness systematic review and economic model. *Health Technology Assessment* 2016;20(39):1-364.
2. **Bickston SJ, Behm BW, Tsoulis DJ, Cheng J, MacDonald JK, Khanna R, et al.** Vedolizumab for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2014(8):Cd007571. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007571.pub2/abstract>.
3. **Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, Bitton A, Jones J, Leontiadis GI, et al.** Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus. *Gastroenterology* 2015;148(5):1035-1058 e1033.
4. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Golimumab (Simponi) (Subcutaneous Injection): adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis who have had an inadequate response to, or have medical contraindications for, conventional therapies including corticosteroids, aminosalicylates, azathioprine or 6-mercaptopurine [online]. Ottawa (CAN): CADTH; 2014. [Zugriff: 13.03.2017]. (Common drug review: clinical review report). URL: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/SR0341_Simponi_CL_Report_e.pdf.
5. **Chen X, Hou J, Yuan Y, Huang C, Liu T, Mo C, et al.** Adalimumab for Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioDrugs* 2016;30(3):207-217.
6. **Danese S, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Lucenteforte E, Virgili G, Moja L, et al.** Biological agents for moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014;160(10):704-711.
7. **Ford AC, Peyrin-Biroulet L.** Opportunistic infections with anti-tumor necrosis factor-alpha therapy in inflammatory bowel disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2013;108(8):1268-1276.
8. **Galvan-Banqueri M, Vega-Coca MD, Castillo-Munoz MA, Beltran Calvo C, Molina Lopez T.** Indirect comparison for Anti-TNF drugs in moderate to severe ulcerative colitis. *Farm Hosp* 2015;39(2):80-91.
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 – Vedolizumab vom 8. Januar 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 13.03.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2143/2015-01-08_AM-RL-XII_Vedolizumab_2014-07-15-D-122_BAnz.pdf.
10. **Gisbert JP, Marin AC, McNicholl AG, Chaparro M.** Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41(7):613-623.

11. **Gomollon F, Garcia-Lopez S, Sicilia B, Gisbert JP, Hinojosa J.** Therapeutic guidelines on ulcerative colitis: a GRADE methodology based effort of GETECCU. *Gastroenterol Hepatol* 2013;36(2):104-114.
12. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Vedolizumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-23 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2014. [Zugriff: 07.03.2017]. (IQWiG-Berichte Band 247). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-23_Vedolizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
13. **Jin Y, Lin Y, Lin LJ, Zheng CQ.** Meta-analysis of the effectiveness and safety of vedolizumab for ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2015;21(20):6352-6360.
14. **Kawalec P, Mikrut A, Lopuch S.** Systematic review of the effectiveness of biological therapy for active moderate to severe ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29(6):1159-1170.
15. **Kawalec P, Pilc A.** An indirect comparison of infliximab versus adalimumab or golimumab for active ulcerative colitis. *Arch Med Sci* 2016;12(5):1097-1109.
16. **LeBlanc K, Mosli MH, Parker CE, MacDonald JK.** The impact of biological interventions for ulcerative colitis on health-related quality of life. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2015(9):Cd008655. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008655.pub3/abstract>.
17. **Lin L, Liu X, Wang D, Zheng C.** Efficacy and safety of antiintegrin antibody for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(10):e556.
18. **Lopez A, Ford AC, Colombel JF, Reinisch W, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L.** Efficacy of tumour necrosis factor antagonists on remission, colectomy and hospitalisations in ulcerative colitis: Meta-analysis of placebo-controlled trials. *Dig Liver Dis* 2015;47(5):356-364.
19. **Lv R, Qiao W, Wu Z, Wang Y, Dai S, Liu Q, et al.** Tumor necrosis factor alpha blocking agents as treatment for ulcerative colitis intolerant or refractory to conventional medical therapy: a meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(1):e86692.
20. **Mao EJ, Hazlewood GS, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, Ananthakrishnan AN.** Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of immunosuppressants and biologics for reducing hospitalisation and surgery in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45(1):3-13.
21. **National Clinical Guideline Centre (NCGC).** Ulcerative colitis: Management in adults, children and young people [online]. London (GBR): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2013. [Zugriff: 07.03.2017]. (Clinical Guideline; Band 166). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg166/evidence/full-guideline-190220365>.
22. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Infliximab, adalimumab and golimumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis after the failure of conventional therapy [online]. London (GBR): NICE; 2015. [Zugriff: 07.03.2017]. (NICE technology appraisal guidance; Band 329). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta329/resources/infliximab-adalimumab-and-golimumab-for-treating-moderately-to-severely-active-ulcerative-colitis-after-the-failure-of-conventional-therapy-82602495307717>.

23. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Vedolizumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis [online]. London (GBR): NICE; 2015. [Zugriff: 07.03.2017]. (NICE technology appraisal guidance; Band 342). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta342/resources/vedolizumab-for-treating-moderately-to-severely-active-ulcerative-colitis-82602604482757>.
24. **Sherlock ME, MacDonald JK, Griffiths AM, Steinhart AH, Seow CH.** Oral budesonide for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2015(10):Cd007698. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007698.pub3/abstract>.
25. **Stidham RW, Lee TC, Higgins PD, Deshpande AR, Sussman DA, Singal AG, et al.** Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-tumour necrosis factor-alpha agents for the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39(7):660-671.
26. **Timmer A, Patton PH, Chande N, McDonald JW, MacDonald JK.** Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2016(5):Cd000478. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000478.pub4/abstract>.
27. **Vickers AD, Ainsworth C, Mody R, Bergman A, Ling CS, Medjedovic J, et al.** Systematic Review with Network Meta-Analysis: Comparative Efficacy of Biologics in the Treatment of Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. *PLoS One* 2016;11(10):e0165435.
28. **Wang MC, Zhang LY, Han W, Shao Y, Chen M, Ni R, et al.** PRISMA--efficacy and safety of vedolizumab for inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2014;93(28):e326.
29. **Zhang ZM, Li W, Jiang XL.** Efficacy and Safety of Adalimumab in Moderately to Severely Active Cases of Ulcerative Colitis: A Meta-Analysis of Published Placebo-Controlled Trials. *Gut Liver* 2016;10(2):262-274.

⊕

Author	Year	Design	1 st /2 nd anti-TNF	2 nd anti-TNF dosage (mg)		Patients	RESPONSE			REMISSION								
				Induction	Maintenance		1 st anti-TNF failure %	n/N	Overall %	Week	n/N	Overall %	Week	Reason for 1 st anti-TNF failure				
Afif ¹³	2009	Pros.	IFX/ADA	160/80	40 EOW	PF: 0 SF: 6 I: 7 Tot. 13	3/13	23	8	-	0/13	0	8	SF: 0/6 I: 0/7	0	0	8	
Armuzzi ⁵⁹	2013	Retros.	IFX/ADA	160/80 and 80/40	NR	PF: 5 SF: 27 I: 23 Tot. 69	-	-	-	-	11/69	16	4	PF: 0/5	0	4	4	
Baert ⁶⁰	2014	Retros.	IFX/ADA	160/80	40 EOW	PF: 11 SF: 42 I: 18 Tot. 73	22/73	30	12	-	16/73	22	52	-	-	-	-	-
Barreiro ¹⁹ (pouchitis)	2012	Retros.	IFX/ADA	160/80	40 EOW	PF: 0 SF: 3 I: 5 Tot. 8	5/8	62	8	-	1/8	13	8	-	-	-	-	-
Garcia-Bosch ²⁶	2013	Retros.	IFX/ADA	160/80 and 80/40	40 EOW	PF: 6 SF: 33 I: 0 Tot. 39	23/39	69	12	PF: 2/6 SF: 25/33	-	-	-	-	-	-	-	-
Oussalah ³⁹	2008	Pros.	IFX/ADA	160/80	40 EOW	PF: 0 SF: 8 I: 5 Tot. 13	12/13	92	4	SF: 3/8 I: 2/5	-	-	-	-	-	-	-	-
Peyrin-Biroulet ⁴	2007	Pros.	IFX/ADA	160/80	-	PF: 0 SF: 6 I: 4 Tot. 10	4/10	40	4	-	1/10	10	4	-	-	-	-	-
Sandborn ¹⁹	2012	Pros.	IFX/ADA	160/80	40 EOW	PF: NR SF: NR I: NR Tot. 98	36/98	37	8	-	9/98	9.2	8	-	-	-	-	-
Taxoneira ⁵⁵	2011	Retros.	IFX/ADA	160/80	40 EOW	PF: 2 SF: 16 I: 12 Tot. 30	16/30	53	4	PF: 0/2 SF: 10/16 I: 8/12	3/30	10	4	-	-	-	-	-