

Zusammenfassende Dokumentation

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

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):

Filgotinib

Vom 19. Mai 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	15
4.	Verfahrensablauf.....	15
5.	Beschluss	17
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	24
B.	Bewertungsverfahren	29
1.	Bewertungsgrundlagen	29
2.	Bewertungsentscheidung.....	29
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	29
2.2	Nutzenbewertung	29
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	30
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	31
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	35
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	36
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	36
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	38
5.1	Stellungnahme der Galapagos Biopharma Germany GmbH	38
5.2	Stellungnahme der Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG	64

5.3	Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	81
5.4	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	91
5.5	Stellungnahme der Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)	95
5.6	Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH	115
5.7	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	123
D.	Anlagen	127
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	127
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	136

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 Filgotinib (Jyseleca) wurde am 15. Oktober 2020 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 12. November 2021 hat Jyseleca 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 29. November 2021, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Filgotinib mit dem

neuen Anwendungsgebiet („[...] zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben.“) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. März 2022 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 Filgotinib 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 Filgotinib 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 Filgotinib (Jyseleca) gemäß Fachinformation

Jyseleca ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19.05.2022):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation aufweisen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Filgotinib:

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

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Filgotinib:

- Ein Wechsel der Therapie auf Vedolizumab oder Tofacitinib oder einen TNF- α -Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Ustekinumab, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vorthherapie(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:

- zu 1. Zur Behandlung der Colitis ulcerosa (CU) kommen als im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel je nach Schweregrad der Erkrankung 5-Aminosalizylate (Mesalazin, Sulfasalazin, Olsalazin), Glukokortikoide, Azathioprin, TNF- α -Antagonisten (Infliximab, Adalimumab, Golimumab), der Interleukin-Inhibitor Ustekinumab, der Integrin-Inhibitor Vedolizumab, der Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator Ozanimod und der JAK-Inhibitor Tofacitinib infrage. 6-Mercaptopurin besitzt in Deutschland keine Zulassung zur Behandlung der CU.
- 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 liegen im Anwendungsgebiet Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Wirkstoffen nach § 35a SGB V zur Behandlung der Colitis ulcerosa vor. Für den Wirkstoff Vedolizumab der Beschluss vom 8. Januar 2015 und für den Wirkstoff Tofacitinib der Beschluss vom 21. Februar 2019. Das Bewertungsverfahren zu Ozanimod im Anwendungsgebiet Colitis ulcerosa ist zum Zeitpunkt der Beschlussfassung noch nicht abgeschlossen.

- 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 und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem gemäß § 35a Absatz 7 SGB V die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittel-kommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Anhand der etablierten Therapiealgorithmen und zugelassenen Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet hat der G-BA folgende Aufteilung der Patientengruppen vorgenommen:

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

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.

Das Anwendungsgebiet von Filgotinib umfasst ausschließlich erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer, 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.

Es wird davon ausgegangen, dass für Patienten, die weiterhin für eine medikamentöse Therapie infrage kommen, die operative Resektion eine patientenindividuelle Einzelfallentscheidung bei Bedarf darstellt, die nicht den Regelfall abbildet und daher für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zu berücksichtigen ist.

Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten liegen umfangreiche publizierte Daten sowie Leitlinien vor.

- a) Nach Versagen einer konventionellen Therapie stehen drei TNF- α -Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) 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 entsprechend ihrer Zulassung 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. Das Anwendungsgebiet des Integrin-Inhibitors Vedolizumab sowie des monoklonalen Antikörpers gegen Interleukin 12/13 Ustekinumab setzt voraus, dass die Patienten entweder auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben oder nicht mehr darauf ansprechen. Diese Therapieoptionen werden gemäß Leitlinie gleichermaßen für Patienten, welche auf eine konventionelle Therapie unzureichend ansprechen oder diese nicht vertragen oder Kontraindikation für solche Therapien haben empfohlen. Eine Priorisierung einzelner Biologika ist derzeit, aufgrund fehlender umfangreicher Head-to-Head Vergleiche, nicht gegeben, so dass gemäß aktueller Empfehlungen die TNF-alpha-Inhibitoren Infliximab, Adalimumab, Golimumab sowie Vedolizumab oder Ustekinumab gleichermaßen zweckmäßige Therapiealternativen in der Therapiesituation nach Versagen einer konventionellen Therapie darstellen.

b) Hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit wurden keine evidenzgesicherten Angaben dazu gefunden, dass einer der in der zweckmäßigen Vergleichstherapie genannten Wirkstoffe regelhaft bei Patienten mit einer mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa, die bereits auf ein Biologikum versagt haben, vorzuziehen ist. Somit umfasst die zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Patienten die TNF-alpha-Inhibitoren Infliximab, Adalimumab, Golimumab sowie Vedolizumab oder Ustekinumab oder Tofacitinb. Dabei sind jedoch der Zulassungsstatus und die Vortherapie(n) zu berücksichtigen. Ein Wechsel der Wirkstoffklasse oder ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse ist möglich. Die infrage kommenden Wirkstoffe sind in der Therapiesituation nach Versagen der Therapie mit einem Biologikum gleichermaßen zweckmäßige Therapiealternativen.

Der Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator Ozanimod ist erst seit kurzer Zeit zur Behandlung der Colitis ulcerosa zugelassen und befindet sich derzeit in der frühen Nutzenbewertung. Aufgrund von derzeit begrenzter Erfahrung mit diesem Wirkstoff in der Versorgung und aufgrund der noch nicht abgeschlossenen Nutzenbewertung stellt Ozanimod zum jetzigen Zeitpunkt keinen Bestandteil der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie dar, weder nach Versagen der konventionellen Therapie noch nach Versagen der Therapie mit einem Biologikum.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur vorliegenden Nutzenbewertung von Filgotinib wurde von Seiten der klinischen Fachexperten ausgeführt, dass der derzeitige klinische Stellenwert von Tofacitinib zur Behandlung von Erwachsenen in Patientenpopulation a) auch unter Berücksichtigung der bekannten Nebenwirkungen nicht mehr mit den weiteren genannten Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie vergleichbar ist. Der JAK-Inhibitor Tofacitinib stellt somit, auch unter Berücksichtigung des laufenden PRAC²-Verfahrens der EMA zum Klasseneffekt der JAK-Inhibitoren, zum jetzigen Zeitpunkt für a) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation aufweisen, keine gleichermaßen zweckmäßige Therapieoption dar.

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

²Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Filgotinib wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation aufweisen.

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Filgotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen, liegen keine geeigneten Daten zum Vergleich von Filgotinib mit der vom G-BA bestimmten zVT vor.

Stattdessen legt der pU die Ergebnisse der Studie SELECTION vor, bei es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von Filgotinib mit Placebo handelt. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten (18-75 Jahre) mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die ein unzureichendes Ansprechen, einen Verlust des Ansprechens oder eine Unverträglichkeit gegenüber mindestens 1 Kortikosteroid oder Immunmodulator oder mindestens 1 Biologikum hatten.

Die Studie SELECTION ist damit übereinstimmend mit der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers nicht geeignet, um den Zusatznutzen von Filgotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten.

In Ermangelung direkt vergleichender Daten prüft der pharmazeutische Unternehmer die Möglichkeit der Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs über den Brückenkompator Placebo. Dafür identifiziert er anhand seiner Einschlusskriterien auf der Interventionsseite seine RCT SELECTION.

Für die Vergleichstherapie identifiziert der pharmazeutische Unternehmer insgesamt 13 potenziell relevante Studien, gibt jedoch an, dass die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs auf Basis dieser Studien nicht möglich sei, da diese aus verschiedenen Gründen nicht dafür geeignet seien. Der pharmazeutische Unternehmer benennt hierfür Unterschiede in der Dauer der Induktionsphasen sowie Abweichungen bei der eingeschlossenen Patientenpopulation und des Rerandomisierungsschemas zwischen den identifizierten Studien für die Vergleichstherapie und der RCT SELECTION auf Interventionsseite.

Insgesamt führt der pharmazeutische Unternehmer daher keinen adjustierten indirekten Vergleich durch.

In der Gesamtschau ist damit für a) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation aufweisen und für b) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen, ein Zusatznutzen für Filgotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie jeweils nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Filgotinib zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben.

In Ermangelung direkt vergleichender Daten prüft der pharmazeutische Unternehmer die Möglichkeit der Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs über den Brückenkompator Placebo, gibt jedoch an, dass die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs auf Basis der verfügbaren Studien nicht möglich sei, da diese aus verschiedenen Gründen nicht dafür geeignet seien. Stattdessen legt der pU die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden Studie SELECTION zum Vergleich von Filgotinib mit Placebo vor. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist in der Studie für keine der beiden Populationen umgesetzt. Die Studie SELECTION ist damit übereinstimmend mit der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers nicht geeignet, um den Zusatznutzen von Filgotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Filgotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen, liegen somit keine geeigneten Daten vor.

Daraus ergibt sich für beide Patientenpopulationen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Filgotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und 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 (GKV).

Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten der Zielpopulation in der GKV werden die Angaben aus dem Nutzenbewertungsverfahren zu Tofacitinib (Beschluss 21.02.2019) herangezogen.

Auch die damals im Verfahren zu Tofacitinib vorgelegte GKV-Zielpopulation war mit Unsicherheiten behaftet. Trotz der Unsicherheiten werden die Zahlen aus dem Tofacitinib-Verfahren als weniger unsicher als die vom pharmazeutischen Unternehmer im vorliegenden

Verfahren sowie die Zahlen des Nutzenbewertungsverfahrens zu Ozanimod (A21-166 V2.0 vom 09.05.2022) bewertet.

Auf Basis der bisher eingereichten Unterlagen zur GKV-Zielpopulation, unter Berücksichtigung der aktuellsten Quellen, ist davon auszugehen, dass sich die Anzahl der Patienten in beiden Patientenpopulation eher im oberen Bereich der Spanne bewegt.

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 Jyseleca (Wirkstoff: Filgotinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Mai 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Filgotinib sollte durch in der Therapie von Erwachsenen mit Colitis ulcerosa erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und ein Patientenausweis zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für das medizinische Fachpersonal enthält Anweisungen zum Umgang mit den durch Filgotinib bedingten möglichen Nebenwirkungen, insbesondere zu schweren und opportunistische Infektionen einschließlich Tuberkulose und Herpes Zoster sowie zu dem Risiko für eine beeinträchtigte Spermatogenese. Die potenzielle Wirkung von Filgotinib auf die Spermienproduktion und die männliche Fertilität beim Menschen ist derzeit nicht bekannt. Die Reversibilität dieser potentiellen Wirkungen ist nicht bekannt. Das potentielle Risiko einer verringerten Fertilität oder Infertilität sollte vor Behandlungsbeginn mit männlichen Patienten besprochen werden.

Weiterhin ist vor dem Hintergrund des laufenden Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) -Verfahrens der EMA derzeit das Sicherheitsprofil der JAK-Inhibitoren, wie Filgotinib, nicht abschließend beurteilbar.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2022).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Filgotinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a)				
Adalimumab	kontinuierlich, alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Golimumab	kontinuierlich, alle 28 Tage	13,0	1	13,0
Infliximab	kontinuierlich, alle 56 Tage	6,5	1	6,5
Ustekinumab	kontinuierlich, alle 84 Tage	4,3	1	4,3
Vedolizumab	kontinuierlich, alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Patientenpopulation b)				
Adalimumab	kontinuierlich, alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Golimumab	kontinuierlich, alle 28 Tage	13,0	1	13,0
Infliximab	kontinuierlich, alle 56 Tage	6,5	1	6,5
Tofacitinib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Ustekinumab	kontinuierlich, alle 84 Tage	4,3	1	4,3
Vedolizumab	kontinuierlich, alle 14 Tage	26,1	1	26,1

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

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“, angenommen³. Folglich bleiben patientenindividuelle Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern, die gegebenenfalls über oder unter dem Durchschnittswert von 77 kg liegen, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Filgotinib	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	365	365 x 200 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					
Adalimumab	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	26,1	26,1 x 40 mg
Golimumab	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	13	13,0 x 50 mg
Infliximab	385 mg	5 mg / kg KG	4 x 100 mg	6,5	26 x 100 mg
Ustekinumab	90 mg	90 mg	1 x 90 mg	4,3	4,3 x 90 mg
Vedolizumab	108 mg	108 mg	1 x 108 mg	26,1	26,1 x 108 mg
Patientenpopulation b)					
Adalimumab	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	26,1	26,1 x 40 mg
Golimumab	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	13	13,0 x 50 mg
Infliximab	385 mg	5 mg / kg KG	4 x 100 mg	6,5	26 x 100 mg
Tofacitinib	5 mg	10 mg	2 x 5 mg	365	730 x 5 mg
Ustekinumab	90 mg	90 mg	1 x 90 mg	4,3	4,3 x 90 mg
Vedolizumab	108 mg	108 mg	1 x 108 mg	26,1	26,1 x 108 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 § 130 a 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

³ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern ein Festbetrag vorliegt, wird dieser der Kostenberechnung zugrunde gelegt.

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					
Filgotinib 200 mg	90 FTA	3 048,14 €	1,77 €	170,79 €	2 875,58 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Adalimumab 40 mg	6 ILO	2 859,17 €	1,77 €	228,57 €	2 628,83 €
Golimumab 50 mg	3 IFE	2 605,92 €	1,77 €	207,91 €	2 396,24 €
Infliximab 100 mg	5 PIK	3 490,53 €	1,77 €	280,08 €	3 208,68 €
Tofacitinib 5 mg	182 FTA	3 134,85 €	1,77 €	0,00 €	3 133,08 €
Ustekinumab 90 mg	1 IFE	5 284,67 €	1,77 €	298,52 €	4 984,38 €
Vedolizumab 108 mg	6 ILO	3 769,65 €	1,77 €	212,00 €	3 555,88 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, HKP = Hartkapseln, IFE = Injektionslösung in einer Fertigspritze, ILO = Injektionslösung, PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates					

Stand Lauer-Tab: 1. Mai 2022

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.

Diagnostik auf Tuberkulose

Für Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Patientenpopulationen a) und b) (Adalimumab, Golimumab, Infliximab, Tofacitinib, Ustekinumab, Vedolizumab) fallen regelhaft Kosten zur Untersuchung auf sowohl aktive, als auch auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen an. Bei den dargestellten Kosten handelt es sich um einen Bluttest

(Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG)) sowie um eine Thoraxröntgenaufnahme. Der Tuberkulin-Hauttest wird aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität wie auch der Möglichkeit einer „Sensibilisierung“ nicht abgebildet. Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von Filgotinib ebenfalls erforderlich.

Da für die Patientenpopulationen a) und b) kein regelhafter Unterschied hinsichtlich des Tests auf Tuberkulose zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht, wird auf die Darstellung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Untersuchungen auf Tuberkuloseinfektionen im Beschluss für die Patientengruppen a) und b) verzichtet.

Diagnostik der chronischen Hepatitis B

Patientinnen und Patienten sind auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die Behandlung mit Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab oder Tofacitinib eingeleitet wird. Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von Ustekinumab oder Vedolizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht erforderlich, fallen jedoch bei der Anwendung von Filgotinib als zu bewertendes Arzneimittel regelhaft an. Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich⁴. 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.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Filgotinib				
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a und b				
Filgotinib	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
Adalimumab	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ⁵	1	5,50 €	5,50 €
Golimumab				
Infliximab				
Tofacitinib	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32823) ⁶	1	89,50 €	89,50 €

⁴ „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

⁵ Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv

⁶ Abrechnung der GOP 32823 vor oder während der antiviralen Therapie mit Interferon und/oder Nukleinsäureanaloga möglich.

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, 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 in ihrer aktuell gültigen Fassung 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. Bürokratiekostenermittlung

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 Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. Juni 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 29. November 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Filgotinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. Dezember 2021 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 Filgotinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 25. Februar 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. März 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. März 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 11. April 2022 statt.

Am 17. Mai 2022 wurde dem G-BA vom IQWiG eine neue Version der Dossierbewertung des IQWiG übermittelt. Diese Version 2.0 vom 16. Mai 2022 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 23. Februar 2022. Das Bewertungsergebnis wurde durch die Änderungen in Version 2.0 im Vergleich zur Version 1.0 nicht beeinflusst.

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 10. Mai 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Mai 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. Juni 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	5. April 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. April 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	20. April 2022 3. Mai 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Mai 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Mai 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. Mai 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Filgotinib (neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa)

Vom 19. Mai 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Mai 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 17. Februar 2022 (BAnz AT 29.04.2022 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Filgotinib gemäß dem Beschluss vom 15. April 2021 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Filgotinib

Beschluss vom: 19. Mai 2022

In Kraft getreten am: 19. Mai 2022

BAnz AT 13.06.2022 B4

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 12. November 2021):

Jyseleca ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. Mai 2022):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis Ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation aufweisen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁷

- a) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis Ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation aufweisen.

Es wurden keine geeigneten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied Ø: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

⁷ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-155 V2.0) sofern nicht anders indiziert.

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

Es wurden keine geeigneten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

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

- a) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis Ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation aufweisen.

ca. 3 500 -16 500 Patientinnen und Patienten

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

ca. 1 800 – 8 500 Patientinnen und 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 Jyseleca (Wirkstoff: Filgotinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. Mai 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Filgotinib sollte durch in der Therapie von Erwachsenen mit Colitis Ulcerosa erfahrenen Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und ein Patientenausweis zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für das medizinische Fachpersonal enthält Anweisungen zum Umgang mit den durch Filgotinib bedingten möglichen Nebenwirkungen, insbesondere zu schweren und opportunistische Infektionen einschließlich Tuberkulose und Herpes Zoster sowie zu dem Risiko für eine beeinträchtigte Spermatogenese. Die potenzielle Wirkung von Filgotinib auf die Spermienproduktion und die männliche Fertilität beim Menschen ist derzeit nicht bekannt. Die Reversibilität dieser potentiellen Wirkungen ist nicht bekannt. Das potentielle Risiko einer verringerten Fertilität oder Infertilität sollte vor Behandlungsbeginn mit männlichen Patienten besprochen werden.

Weiterhin ist vor dem Hintergrund des laufenden Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) -Verfahrens der EMA derzeit das Sicherheitsprofil der JAK-Inhibitoren, wie Filgotinib, nicht abschließend beurteilbar.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation aufweisen.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Filgotinib	11 662,07 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	11 768,47 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab	11 435,41 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Gesamt	11 541,81 €
Golimumab	10 383,71 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	10 490,11 €
Infliximab	16 685,14 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	16 791,54 €
Ustekinumab	21 432,83 €
Vedolizumab	15 468,08 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2022)

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Filgotinib	11 662,07 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	11 768,47 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab	11 435,41 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	11 541,81 €
Golimumab	10 383,71 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	10 490,11 €
Infliximab	16 685,14 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	16 791,54 €
Tofacitinib	12 566,75 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	12 673,15 €
Ustekinumab	21 432,83 €
Vedolizumab	15 468,08 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2022)

Sonstige GKV-Leistungen:

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

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 19. Mai 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 19. Mai 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 19. Mai 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Mai 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 17. Februar 2022 (BAnz AT 29.04.2022 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Filgotinib gemäß dem Beschluss vom 15. April 2021 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Filgotinib

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 12. November 2021):

Jyseleca ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. Mai 2022):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis Ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation aufweisen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis Ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation aufweisen.

Es wurden keine geeigneten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-155 V2.0), sofern nicht anders indiziert.



Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

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

Es wurden keine geeigneten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

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

- a) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis Ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation aufweisen.

ca. 3 500 bis 16 500 Patientinnen und Patienten

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

ca. 1 800 bis 8 500 Patientinnen und 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 Jyseleca (Wirkstoff: Filgotinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. Mai 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Filgotinib sollte durch in der Therapie von Erwachsenen mit Colitis Ulcerosa erfahrenen Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und ein Patientenausweis zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für das medizinische Fachpersonal enthält Anweisungen zum Umgang mit den durch Filgotinib bedingten möglichen Nebenwirkungen, insbesondere zu schweren und opportunistischen Infektionen einschließlich Tuberkulose und Herpes Zoster sowie zu dem Risiko für eine beeinträchtigte Spermatogenese. Die potenzielle Wirkung von Filgotinib auf die Spermienproduktion und die männliche Fertilität beim Menschen ist derzeit nicht bekannt. Die Reversibilität dieser potentiellen Wirkungen ist nicht bekannt. Das poten-



tielle Risiko einer verringerten Fertilität oder Infertilität sollte vor Behandlungsbeginn mit männlichen Patienten besprochen werden.

Weiterhin ist vor dem Hintergrund des laufenden Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)-Verfahrens der EMA derzeit das Sicherheitsprofil der JAK-Inhibitoren, wie Filgotinib, nicht abschließend beurteilbar.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation aufweisen.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Filgotinib	11 662,07 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	11 768,47 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab	11 435,41 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	11 541,81 €
Golimumab	10 383,71 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	10 490,11 €
Infliximab	16 685,14 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	16 791,54 €
Ustekinumab	21 432,83 €
Vedolizumab	15 468,08 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2022)

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Filgotinib	11 662,07 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	11 768,47 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab	11 435,41 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	11 541,81 €
Golimumab	10 383,71 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	10 490,11 €



Infliximab	16 685,14 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	16 791,54 €
Tofacitinib	12 566,75 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	12 673,15 €
Ustekinumab	21 432,83 €
Vedolizumab	15 468,08 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2022)

Sonstige GKV-Leistungen:

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

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 19. Mai 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 19. Mai 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 29. November 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Filgotinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. März 2022 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 Patientengruppen"

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 Ärztesgesellschaften 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

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Filgotinib (Neues Anwendungsgebiet: Colitis Ulcerosa, vorbehandelte Patienten)



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Filgotinib (Neues Anwendungsgebiet: Colitis Ulcerosa, vorbehandelte Patienten)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Filgotinib
- **Handelsname:** Jyseleca
- **Therapeutisches Gebiet:** Colitis Ulcerosa (Krankheiten des Verdauungssystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Galapagos Biopharma Germany GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.12.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.03.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.03.2022
- **Beschlussfassung:** Mitte Mai 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-12-01-D-743)

Modul 1

(pdf 732,87 kB)

Modul 2

(pdf 594,16 kB)

Modul 3

(pdf 2,00 MB)

Modul 4A

(pdf 8,91 MB)

Modul 4A – Anhang 4-G

(pdf 1,53 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 2,85 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Filgotinib (Jyseleca)

Jyseleca ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation aufweisen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Filgotinib:

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Filgotinib:

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

Stand der Information: Dezember 2021

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.03.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 599,60 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.03.2022
 - Mündliche Anhörung: 11.04.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 04.04.2022 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(doc 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V 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 Unternehmen, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.03.2022** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Filgotinib - 2021-12-01-D-743*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 11.04.2022 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 04.04.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Mai 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Filgotinib (Neues Anwendungsgebiet: Colitis Ulcerosa, vorbehandelte Patienten)

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 15.10.2020 (Verfahren abgeschlossen)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 11. April 2022 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Filgotinib**

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Galapagos Biopharma Germany GmbH	21.03.2022
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG	18.03.2022
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	21.03.2022
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	22.03.2022
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie	22.03.2022
Lilly Deutschland GmbH	22.03.2022
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.03.2022

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
Galapagos Biopharma Germany GmbH						
Hr. Poker	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. PD Dr. Orzechowski	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Batra	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG						
Hr. Dr. Kudernatsch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Fanter	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Fr. Dr. Kliemt	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Hammer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Fr. Dr. Hagen	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Hohmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)						
Hr. Prof. Stallmach	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja
Lilly Deutschland GmbH						
Fr. Dr. Lehmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Söhnchen	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Galapagos Biopharma Germany GmbH

Datum	21. März 2022
Stellungnahme zu	Filgotinib (Jyseleca®)
Stellungnahme von	Galapagos Biopharma Germany GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Galapagos Biosciences Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Colitis ulcerosa (CU) ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung, die eine Schleimhautentzündung des Kolons verursacht und das Rektum und Kolon in unterschiedlichem Ausmaß betrifft [1]. Der natürliche Verlauf der CU ist nicht vorhersagbar [2]: Die Erkrankung verläuft schubweise oder kontinuierlich progredient und ist durch unvorhersehbare Verschlimmerungen, aber auch Remissionen gekennzeichnet [3]. Primäres Ziel in der Therapie der CU ist eine langfristige, steroidfreie, klinische und endoskopische Remission [4]. Bei mehr als der Hälfte der Patienten mit einer CU kann durch eine konventionelle Therapie mit Mesalazin und/oder Glukokortikoiden eine Remission erreicht werden, die durch eine Rezidivprophylaxe mit Mesalazin stabilisiert wird. Trotz großer Fortschritte in der Therapie der CU gibt es aber auch Patienten, bei welchen eine langfristige, steroidfreie, klinische Remission nicht erreicht werden kann oder die Therapie wegen unerwünschter Ereignisse abgebrochen werden muss [5]. Für Patienten mit komplizierter Verlaufsform sind in den letzten Dekaden neue Behandlungsoptionen mit Biologika (monoklonale Antikörper gegen proinflammatorische Zytokine oder Zelladhäsionsmoleküle) sowie sogenannte „small molecules“ zugelassen worden. Eine der wichtigsten Gruppen sind die TNF-Antikörper. Zugelassen in der Therapie der CU sind die TNF-Antikörper Infliximab, Adalimumab und Golimumab. Durch den Einsatz dieser TNF-Antikörper kann in klinischen Studien ein Therapieerfolg bei 42-81% der Patienten erreicht werden. Bei 19-58%	Die einleitenden Ausführungen vom Stellungnehmer werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Galapagos Biosciences Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
der Patienten wird über ein primäres Versagen der Anti-TNF-α-Induktionstherapie berichtet [2]. Zusätzlich zu den Patienten mit primärem Therapieversagen müssen Patienten, die initial auf eine TNF-α-Inhibitor-Therapie angesprochen haben, diese aufgrund eines sekundären Therapieversagens (17-22%) oder unerwünschter Ereignisse (<10%) abbrechen [2]. So konnte in einer „real world-Beobachtung“ aus Graz bei Patienten mit CU in nur ca. 50% der Fälle nach einem Jahr noch eine TNF-Antikörper-Therapie fortgeführt werden [6]. Bei einem sekundären Verlust des Ansprechens kann dieses durch eine Erhöhung der Dosis, eine Verringerung des Dosierungsintervalls oder einen Wechsel zu einem anderen TNF-Antikörper („Zweitlinientherapie“) erfolgreich überwunden werden [2]. 19-40% der Patienten benötigen eine Dosisescalation, um die Wirksamkeit zu erhalten [2]. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass das Therapieversagen bei Patienten mit einer Zweitlinien-TNF-α-Inhibitor-Therapie noch höher ist: In einer Meta-Analyse von Studien mit diesen Patienten lag der Anteil derjenigen, die die Behandlung aufgrund eines Verlust des Ansprechens abbrechen, am Ende des ersten Jahres bei 68-77% und am Ende des zweiten Jahres bei 82-90% [2]. Für die monoklonalen Antikörper Vedolizumab und Ustekinumab werden in den für die Zulassung relevanten klinischen Studien 12 Monats-Remissionsraten von bis zu 44,8% vs. 15,9% (Vedolizumab vs. Placebo) [7] und bis zu 43,8% vs. 24% (Ustekinumab vs. Placebo) [8] berichtet, für den Januskinase (JAK)-Inhibitor Tofacitinib von bis zu 34,3% (5 mg-Dosis) und 40,6% (10 mg-Dosis) vs. 11,1% unter Placebo [9]. Das bedeutet, dass auch mit diesen Therapieoptionen mehr als die Hälfte der CU-Patienten keine Remission erreicht.	

Stellungnehmer: Galapagos Biosciences Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Filgotinib (Jyseleca®) adressiert diesen weiterhin bestehenden therapeutischen Bedarf: Filgotinib ist zugelassen zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver CU bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben [10]. Filgotinib gehört zur Substanzklasse der Janus-Kinase-Inhibitoren (JAKi). JAKs sind intrazelluläre Enzyme, die Signale, ausgelöst durch die Bindung von Zytokinen oder Wachstumsfaktoren, an die jeweiligen Rezeptoren auf der Zellmembran, weiterleiten. Man unterscheidet die vier Tyrosinkinassen (TYK) JAK1, JAK2, JAK3 und TYK2. Während JAK1 wichtig für die Signalübertragung inflammatorischer Zytokine ist, ist JAK2 für die Regulation von Myelopoese und Erythropoese relevant und JAK3 übt entscheidende Funktionen bei der Immunhomöostase und der Lymphopoese aus. In biochemischen Assays hemmte Filgotinib bevorzugt die Aktivität von JAK1 und zeigte eine >5-fach höhere Potenz für JAK1 gegenüber JAK2, JAK3 und TYK2 [10]. Der Einsatz von Filgotinib erweitert das therapeutische Spektrum durch sein differenziertes pharmakologisches Profil. Auch der primäre Metabolit von Filgotinib, zeigt eine ähnliche bevorzugte Hemmung von JAK1 [10]. Eine aktuelle Arbeit, in der die JAK-Inhibitoren Filgotinib, Upadacitinib, Tofacitinib and Baricitinib vergleichend untersucht wurden, berichtet, dass Filgotinib ähnlich den weiteren JAKi JAK1- Signalwege hemmt, jedoch eine geringere Beeinflussung von JAK2- und JAK3- abhängigen Signalwegen vermittelt, was von den Autoren als möglicher mechanistische Erklärung für die	

Stellungnehmer: Galapagos Biosciences Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
unterschiedlichen Wirksamkeits-Sicherheits-Profile der JAKi angesehen wird [11]. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Filgotinib einmal täglich oral wurde in der Phase-IIb/III-Studie SELECTION beurteilt [12]. Die Studie SELECTION ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebokontrollierte kombinierte Phase-IIb/III-Studie. In den beiden Teilen – Induktionsphase sowie Erhaltungsphase – wurden Wirkung und Sicherheit von Filgotinib bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU untersucht, die auf eine konventionelle Therapie und/oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen. Von den Biologika-vorbehandelten Studienteilnehmern hatten in der Induktionsstudie im Durchschnitt etwa 43% zuvor bereits Therapieversagen unter sowohl einem TNF-α-Inhibitor als auch Vedolizumab, d. h. unter zwei verschiedenen Biologika Wirkmechanismen gezeigt [12]. Es zeigten sich in der Induktionsstudie bereits zu Woche 10 für die beiden Endpunkte Mayo Clinic Score (MCS) Remission und Endoskopie/rektale Blutungs-/Stuhlhäufigkeit (EBS) Remission sowohl in Kohorte A (Biologika-naive Patienten) als auch in Kohorte B (Biologika-erfahrene Patienten) Vorteile von Filgotinib 200 mg gegenüber Placebo (signifikante Effekte bei Filgotinib 200 mg: Risikodifferenz von 12,1% bei MCS Remission sowie 10,8% bei EBS Remission in Kohorte A sowie 5,3% bei MCS Remission und 7,2% bei EBS Remission in Kohorte B).	

Stellungnehmer: Galapagos Biosciences Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
In der Erhaltungsstudie zeigte sich für beide Dosierungen von Filgotinib eine deutlich erhöhte Responderrate gegenüber dem jeweiligen Placebo-Arm. Für Filgotinib 200 mg waren die Raten für alle drei Endpunkte MCS Remission, EBS Remission sowie 6-Monate kortikosteroidfreie EBS Remission statistisch signifikant höher als die des vergleichenden Placebo-Arms. Mittels der Risikodifferenzen wurde unter Behandlung mit Filgotinib 200 mg eine erhöhte Chance von 25,5%, 26,0% bzw. 20,8% auf eine entsprechende Remission im Vergleich zur Behandlung mit Placebo geschätzt. Der Behandlungseffekt von Filgotinib 100 mg war für die Endpunkte MCS Remission und 6-Monate kortikosteroidfreie EBS Remission im Vergleich zu Placebo nicht signifikant, jedoch zeigten sich numerische Unterschiede. Unter Filgotinib 100 mg erreichten statistisch signifikant mehr Patienten den Endpunkt EBS Remission. Die Risikodifferenz zeigt unter Behandlung mit Filgotinib 100 mg eine um 10,4% höhere Chance auf eine EBS Remission im Vergleich zur Behandlung mit Placebo. Auch bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität profitierten Studienteilnehmer von der Behandlung mit Filgotinib 200 mg. So waren die Werte der EQ-5D VAS zu Woche 10 im Vergleich zu den Baselinewerten im Filgotinib 200-Arm im (Least Square, LS-) Mittel um 9 Punkte (Kohorte A) bzw. 12 Punkte (Kohorte B) besser als im jeweiligen Placebo-Arm. In der Erhaltungsstudie war nach EQ-5D VAS ebenfalls die Lebensqualität im (LS-) Mittel sowohl bei Woche 26 als auch zu Woche 58 signifikant besser im Filgotinib 200-Arm als im Placebo-Arm (LSMD [95%-KI], p-Wert: 5 [2; 9], 0,0026 bzw. 5 [2; 9], 0,0030). Insgesamt zeigen die Daten der SELECTION-Studie, dass es sich bei Filgotinib um eine wirksame und verträgliche Therapieoption mit konsistenten und positiven Behandlungseffekten handelt.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Galapagos Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 15; Z. 21- 26	<u>Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation</u> <u>Anmerkung:</u> Das IQWiG merkt in seiner Nutzenbewertung zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation folgendes an: „Das Vorgehen des pU ist rechnerisch weitestgehend nachvollziehbar. Die vom pU ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation für Fragestellung 1 ist methodisch nicht nachvollziehbar. Die Angabe zur Anzahl der Betroffenen in der Zielpopulation für Fragestellung 2 ist insgesamt mit Unsicherheit behaftet. Die Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden erläutert.“ Im Folgenden wird jeweils zu den vom IQWiG angemerkten Einschränkungen zu den einzelnen Schritten Stellung genommen.	Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten der Zielpopulation in der GKV werden die Angaben aus dem Nutzenbewertungsverfahren zu Tofacitinib (Beschluss 21.02.2019) herangezogen. Auch die damals im Verfahren zu Tofacitinib vorgelegte GKV-Zielpopulation war mit Unsicherheiten behaftet. Trotz der Unsicherheiten werden die Zahlen aus dem Tofacitinib-Verfahren als weniger unsicher als die vom pharmazeutischen Unternehmer im vorliegenden Verfahren sowie die Zahlen des pharmazeutischen Unternehmers im Nutzenbewertungsverfahren zu Filgotinib (Beschluss vom 19.05.2022) bewertet. Auf Basis der bisher eingereichten Unterlagen zur GKV-Zielpopulation, unter Berücksichtigung der aktuellsten Quellen, ist davon auszugehen, dass sich die Anzahl der Patienten in beiden Patientenpopulation eher im oberen Bereich der Spanne bewegt.

Stellungnehmer: Galapagos Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 15; Z. 28-32	Zu Schritt 1: Bevölkerung Deutschlands ab 18 Jahren „Bei Anwendung des Anteils der Bevölkerung im Alter von ≥ 18 Jahren (83,5%) [16] auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands (83 129 258) ergibt sich eine geringfügig niedrigere Anzahl (69 412 118) als vom pU berechnet. Die Abweichung hat jedoch keine Auswirkung auf die vom pU angegebene GKV-Zielpopulation.“ <u>Position Galapagos Biopharma Germany GmbH:</u> Zur Berechnung der Patientenzahl mit CU wird als Basis die deutsche Gesamtbevölkerung zum Stichtag 30. Juni 2021 (83.129.285 Personen) herangezogen. Bei Anwendung des Anteils der Bevölkerung im Alter von ≥ 18 Jahren (83,5%) auf die Gesamtbevölkerung ergibt sich die im Dossier dargestellte Anzahl von 69.412.953 [13, 14] <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Keine Änderung.	

Stellungnehmer: Galapagos Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 15; Z. 34-38	Zu Schritt 2: Anzahl erwachsener Patientinnen und Patienten mit Colitis ulcerosa „Der Publikation von Hein et al. [17] ist ein 95%-Konfidenzintervall der berechneten 1-Jahres- Periodenprävalenz der Colitis ulcerosa von 389 bis 436 Fällen pro 100 000 Versicherten (entsprechend 0,39% bis 0,44%) zu entnehmen. Unter Berücksichtigung dessen ist die Untergrenze (0,41%) potenziell überschätzt. Bei der vom pU für die Obergrenze verwendeten Routinedatenanalyse von Mueller et al. (2021) [18] fehlen Angaben zur Größe und Altersstruktur der Grundgesamtheit, da hier nur ein Abstract vorliegt. Die Obergrenze der Prävalenzangabe (0,53%) ist somit mit Unsicherheit behaftet.“ <u>Position Galapagos Biopharma Germany GmbH:</u> Unter Annahme der in der Publikation von Hein et al. [15] angegebenen Untergrenze der 1-Jahres- Periodenprävalenz der Colitis ulcerosa von 0,39% (95%-Konfidenzintervall der berechneten 1-Jahres-Periodenprävalenz der CU von 389 bis 436 Fällen pro 100.000 Versicherten, entsprechend 0,39% bis 0,44%) ergibt sich eine geringfügige Abweichung der Untergrenze der erwachsenen Patienten mit einer CU.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
S. 16; Z. 1-11	Aufgrund der Aktualität der in der Routinedatenanalyse von Mueller et al. [16] dargestellten Prävalenzrate und in Ermangelung weiterer aktueller Quellen bleibt die im Nutzendossier dargestellten Obergrenze unverändert. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> <table><tr><td></td><td>Mittelwert</td><td>Untergrenze</td><td>Obergrenze</td></tr><tr><td>Prävalenzraten CU in Deutschland [%]</td><td>0,46%</td><td>0,39%</td><td>0,53%</td></tr><tr><td>Anzahl der CU-Patienten ≥18 Jahren</td><td>319.300</td><td>270.711</td><td>367.889</td></tr></table> Zu Schritt 3: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit aktiver Colitis ulcerosa, für die eine Behandlung mit einem Biologikum oder JAK-Inhibitor angezeigt ist „Es bestehen Unsicherheiten in Bezug auf die verwendeten Quellen. Die Analyse der Barmer GEK [19] schließt beispielsweise nur Versicherte im Alter von ≥20 Jahren ein. Auch wird bei dem Wirkstoff Vedolizumab kein zugehöriger OPS-Code als		Mittelwert	Untergrenze	Obergrenze	Prävalenzraten CU in Deutschland [%]	0,46%	0,39%	0,53%	Anzahl der CU-Patienten ≥18 Jahren	319.300	270.711	367.889	
	Mittelwert	Untergrenze	Obergrenze											
Prävalenzraten CU in Deutschland [%]	0,46%	0,39%	0,53%											
Anzahl der CU-Patienten ≥18 Jahren	319.300	270.711	367.889											

Stellungnehmer: Galapagos Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Aufgreifkriterium verwendet, vermutlich, weil der Wirkstoff erst seit 2016 einen OPS-Code zugewiesen bekommen hat. Auf die Unsicherheiten bezüglich der Routinedatenanalyse von Mueller et al. [18] wurde bereits in der Bewertung zu Schritt 2 eingegangen. Insgesamt ist die in diesem Schritt ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Unsicherheit behaftet.“ <u>Position Galapagos Biopharma Germany GmbH:</u> In der Nutzenbewertung von Tofacitinib [17] wurde die Analyse der Barmer GEK ebenfalls für die Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit aktiver Colitis ulcerosa, für die eine Behandlung mit einem Biologikum oder JAK-Inhibitor angezeigt ist, verwendet. Der G-BA stellt in seinem Beschluss hierzu fest, dass sich die herangezogenen Prävalenzen zum einen auf alle Altersgruppen und zum anderen ausschließlich auf den Zeitraum bis 2016 beziehen und daher die angegebenen Patientenzahlen potenziell unterschätzt sind [18]. Da jedoch keine aktuelleren Quellen für die Untergrenze vorliegen, wird vom pU keine Änderung vorgenommen. Es wird von einer potenziellen Unterschätzung ausgegangen.	

Stellungnehmer: Galapagos Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.17; Z.5-11 S.17; Z.31-37	<u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Keine Änderung. Zu Schritt 5b: Zielpopulation für Fragestellung 1 „Die Annahme des pU, dass der Anteilswert aus Schritt 5a (50 %) angewendet auf die aus Schritt 3 hervorgegangene Patientenzahl als Zielpopulation für Fragestellung 1 infrage kommt, ist methodisch nicht nachvollziehbar. Die vom pU in Schritt 5a aus klinischen Daten ermittelten Anteile umfassen alle Patientinnen und Patienten, die auf ein Biologikum ansprechen unabhängig davon, ob die vorherige Behandlung eine konventionelle Therapie war. Dies entspricht nicht der Zielpopulation der Fragestellung 1.“ (...) „• Abweichende Anteile zur Aufteilung der Fragestellungen 1 und 2 mit jeweils 50 % im Vergleich zu 66 % und 34 %. Auch diese Aufteilung wurde im damaligen Verfahren als mit Unsicherheit behaftet bewertet. Er zieht hier im Gegensatz zu vergleichbaren Verfahren hinsichtlich der Aufteilung der Zielpopulation auf beide Fragestellungen keine Routinedaten, sondern klinische Daten heran. Diese umfassen alle Patientinnen und Patienten, die nicht mehr ansprechen und fallen demnach entsprechend höher aus als	

Stellungnehmer: Galapagos Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	bei einer alleinigen Betrachtung von Therapiewechslern mittels GKV-Routinedaten. <u>Position Galapagos Biopharma Germany GmbH:</u> Bei der in der Tofacitinib-Nutzenbewertung verwendeten Quelle handelt es sich um eine durch Pfizer in Auftrag gegebene Analyse von Routinedaten der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung (InGef). Die Details der Analyse sind jedoch nicht einsehbar. Eine Prüfung der Anwendbarkeit auf die Fragestellung war daher nicht möglich. Wie detailliert im Dossier zur Nutzenbewertung beschrieben, wurde für Schritt 5 der Anteil der beiden Teilpopulationen a) und b) näherungsweise aus aktuellen Literaturdaten ermittelt. Aufgrund der belastbareren Datenlage für Teilpopulation b) erfolgte zunächst die Darstellung für diese Teilpopulation und dann im Umkehrschluss die Herleitung für Teilpopulation a). Zusammenfassend ist davon auszugehen, dass es etwa 50% der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU gibt, die auf ein Biologikum (TNF-α-Inhibitor oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben (Teilpopulation b).	

Stellungnehmer: Galapagos Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Dieser Wert ist mit Unsicherheit behaftet und stellt möglicherweise eine Unterschätzung dar. Im Umkehrschluss ist davon auszugehen, dass zuvor 50% der Patienten unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gezeigt haben (Teilpopulation a). Insgesamt ist die Annahme mit einem 50%-Anteil für Teilpopulation b) und der im Umkehrschluss abgeleitete 50%-Anteil für Teilpopulation a) mit erheblicher Unsicherheit behaftet. In Ermangelung weiterer belastbarer Quellen ergeben sich jedoch keine Änderungen der Vorgehensweise. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Keine Änderung. Basierend auf den Änderungen in Schritt 2 ergeben sich für die beiden Teilpopulationen a) und b) folgende Patientenzahlen in der GKV, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das Dossier bezieht, gemäß Zulassung, infrage kommt:	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Filgotinib		
Teilpopulation a) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben.	5.279-11.956	4.651-10.534
Teilpopulation b) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- α -Inhibitor oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor), unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben.	5.279-11.956	4.651-10.534
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; TNF- α : Tumornekrosefaktor-alpha		

Stellungnehmer: Galapagos Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 19, Z. 1-2 S. 19. 20-26	Behandlungsdauer <u>Anmerkung:</u> „In der vorliegenden Bewertung werden ausschließlich die Angaben zu den Folgejahren dargestellt und bewertet.“ „Der pU rundet die Anzahl der Behandlungstage auf ganze Zahlen. Die Angaben sind dabei nicht vollständig nachvollziehbar. Unter Berücksichtigung der Rundung auf 1 Nachkommastelle und von 365 Tagen pro Jahr ergeben sich abweichend niedrigere Anzahlen der Behandlungstage pro Jahr für Infliximab (i. v.) sowie Vedolizumab (i. v.) von 6,5 statt 7 Tage und für Ustekinumab von 4,3 statt 5 Tage bei der Untergrenze und von 6,5 statt 7 Tage bei der Obergrenze. Für Adalimumab (Erhaltungstherapie und Dosisescalation), Infliximab (s. c) sowie für Vedolizumab (s. c) weichen die Angaben zur Behandlungsdauer nur geringfügig ab.“ <u>Position Galapagos Biosciences Germany GmbH:</u> Der pU hat dem G-BA sowohl die Herleitung der Kosten im Induktionsjahr (Induktionsdosis) als auch die Herleitung der Kosten der Folgejahre (Erhaltungsdosis) vorgelegt. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat im Rahmen der durchgeführten Bewertung ausschließlich das	Die errechneten Behandlungstage pro Wirkstoff und Patientenpopulation ist in den Tragenden Gründen dargestellt.

Stellungnehmer: Galapagos Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Folgejahr betrachtet. Sowohl die Zulassungsstudie zu Filgotinib SELECTION als auch die Zulassungsstudien der zVT (siehe Modul 4, Tabelle 4-38) charakterisieren jeweils eine Induktions- und eine Erhaltungsphase. In der zeitlich begrenzten Induktionsphase (je nach Studie 6-10 Wochen) erhält der Patient eine höhere Wirkstoffmenge. In der zeitlich nicht begrenzten Erhaltungsphase erhält der Patient eine kontinuierliche jedoch geringere Wirkstoffmenge des jeweiligen Arzneimittels. Aufgrund dieser Besonderheit sollte nicht nur das Folgejahr betrachtet werden. Bei der Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven CU bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben, handelt es sich um eine kontinuierliche Therapie. Im Modul 3 sind die Kosten für jeweils ein Jahr angegeben: Einmal für das Induktionsjahr, einmal für das erste Jahr der Folgetherapie. Aus diesem Grund wurde auf ganze Behandlungstage gerundet. Mit den in Abschnitt 3.3.1 berechneten Behandlungstagen wurde für die Abschnitte 3.3.2 und 3.3.3 weiter gerechnet. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>	

Stellungnehmer: Galapagos Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Keine Änderung.	
S. 20, Z. 16- 20	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen <u>Anmerkung:</u> „Für Adalimumab, Golimumab, Infliximab, Ustekinumab und Vedolizumab fallen gemäß Fachinformationen regelmäßige Hautkrebsuntersuchungen (EBM-Ziffer 01745) an, die der pU nicht berücksichtigt. Für Tofacitinib fallen gemäß Fachinformation für die Untersuchung und Testung einer latenten oder aktiven Tuberkuloseinfektion Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt.“ <u>Position Galapagos Biosciences Germany GmbH:</u> Im Dossier, welches der pU für die Nutzenbewertung von Filgotinib in der Indikation Colitis Ulcerosa beim G-BA am 01.12.2022 vorgelegt hat, sind im Modul 3 im Abschnitt 3.3.4 Tabelle 3-17 die zusätzlichen regelhaften Leistungen gelistet, die	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. regelmäßige Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet. Diagnostik auf Tuberkulose Für Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Adalimumab, Golimumab, Infliximab, Tofacitinib, Ustekinumab, Vedolizumab) fallen regelhaft Kosten zur Untersuchung auf sowohl aktive, als auch auf inaktive („latente“)

Stellungnehmer: Galapagos Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	gemäß der jeweiligen Fachinformationen für das zbAM Filgotinib sowie die zVT Adalimumab, Golimumab, Infliximab, Ustekinumab, Tofacitinib und Vedolizumab anfallen, gelistet. Für das zbAM Filgotinib und TNF-α-Inhibitoren: Adalimumab, Golimumab, Infliximab fallen gemäß der jeweiligen Fachinformation folgende zusätzliche GKV-Leistungen an [10, 19-24]: • Quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon-gamma Freisetzung (GOP 32670) • Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane (GOP 34241) • Nachweis von HBsAg (GOP 32781) • HBc-Antikörper (GOP 32614) • HBs-Antikörper (GOP 32617) • HBV-DNA, quantitativ (GOP 32823) • Früherkennungsuntersuchung auf Hautkrebs (GOP 01745) Für das zbAM Filgotinib und den Interleukin-Inhibitor Ustekinumab fallen gemäß der jeweiligen Fachinformation folgende zusätzliche GKV-Leistungen an [10, 25, 26]: • Quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon-gamma Freisetzung (GOP 32670)	Tuberkuloseinfektionen an. Bei den dargestellten Kosten handelt es sich um einen Bluttest (Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferongamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG)). Darüber hinaus ist im Regelfall zur Erkennung der Lungentuberkulose eine Röntgen-Thoraxaufnahme erforderlich. Der Tuberkulin-Hauttest wird aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität wie auch der Möglichkeit einer Sensibilisierung“ nicht abgebildet. Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von Ozanimod nicht erforderlich. Diagnostik der chronischen Hepatitis B Patientinnen und Patienten sind auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die Behandlung mit Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab oder Tofacitinib eingeleitet wird. Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von Ozanimod als zu bewertendes Arzneimittel und bei der Anwendung von Ustekinumab oder Vedolizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht regelhaft durchzuführen. Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich⁵. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und AntiHBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. Ist HBs-Antigen positiv, ist eine aktive HBV-Infektion nachgewiesen.

Stellungnehmer: Galapagos Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• Früherkennungsuntersuchung auf Hautkrebs (GOP 01745) Für das zbAM Filgotinib und den Integrin-Inhibitor Vedolizumab fallen gemäß der jeweiligen Fachinformation folgende zusätzliche GKV-Leistungen an [10, 27, 28]: • Quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon-gamma Freisetzung (GOP 32670) Laut Fachinformation besteht bei Patienten mit Colitis Ulcerosa ein erhöhtes Malignitätsrisiko. Immunmodulatorische Arzneimittel können das Malignitätsrisiko erhöhen [27, 28]. Diese Information wurde vom pU nicht dahingehend interpretiert, dass Patienten, die mit Vedolizumab behandelt werden, vor Behandlungsbeginn auf Hautkrebs getestet werden sollten. Der G-BA berücksichtigt zusätzliche GKV-Leistungen in seinen Tragenden Gründen zum Beschluss der Nutzenbewertung nur dann, wenn diese direkt und unmittelbar mit der Anwendung des Arzneimittels im Zusammenhang stehen [18, 29-31] und führt wie folgt aus: „Sofern bei der Anwendung des zbAM und der zVT 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.“ [18, 30, 31]. Da die oben aufgeführten Leistungen sowohl bei dem zbAM als auch bei den	

Stellungnehmer: Galapagos Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zVT anfallen besteht kein regelhafter Unterschied, weshalb die Leistungen zum einen nicht weiter monetär beziffert werden und zum anderen nicht bei der Kalkulation der Jahrestherapiekosten Berücksichtigung finden. Die Leistung „Früherkennungsuntersuchung von Hautkrebs (GOP 01745) fallen sowohl für das zbAM Filgotinib sowie für die zVT Adalimumab, Golimumab, Infliximab und Ustekinumab an [19-26]. Da kein regelhafter Unterschied zum zbAM besteht, ist keine Notwendigkeit gegeben, die Leistung „Früherkennungsuntersuchung von Hautkrebs“ (GOP 01745) als zusätzliche notwendige GKV-Leistung in den Jahrestherapiekosten zu berücksichtigen. Daher entfällt die Auflistung in Modul 3, Tabelle 3-19. Die Leistung „Quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon-gamma Freisetzung (GOP 32670)“ zur Testung auf eine latente oder aktive Tuberkuloseinfektion fällt gemäß Fachinformation für die zVT Tofacitinib vor Behandlungsbeginn an [32]. Vor Behandlungsbeginn mit Filgotinib wird bei dem Patienten ebenfalls die „Quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon-gamma Freisetzung (GOP 32670)“ zur Testung auf eine latente oder aktive Tuberkuloseinfektion durchgeführt [10]. Da keine regelhaften Unterschiede zwischen der zVT Tofacitinib und dem zbAM Filgotinib bestehen, wird die Leistung „Quantitative Bestimmung	

Stellungnehmer: Galapagos Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	einer in vitro Interferon-gamma Freisetzung (GOP 32670)“ nicht für die Kalkulation der Jahrestherapiekosten herangezogen. Der pU folgt somit dem Vorgehen des G-BA in seinen Tragenden Gründen zum Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie zur Nutzenbewertung von Filgotinib in der Indikation Rheumatoide Arthritis vom 15. April 2021. Der G-BA führt hinsichtlich der Untersuchungen auf Tuberkuloseinfektionen an, dass „kein regelhafter Unterschied zwischen dem zbAM und der zVT bestand, sodass auf die Darstellung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Beschluss für Untersuchungen auf Tuberkuloseinfektionen verzichtet wird“ [30]. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Keine Änderung.	
S. 20, Z. 26-27	Hilfstaxe <u>Anmerkung:</u> „Zudem berücksichtigt der pU für die i. v. Gaben von Infliximab und Vedolizumab keine Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe.“	Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, 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 in ihrer aktuell

Stellungnehmer: Galapagos Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Position Galapagos Biosciences Germany GmbH:</u> Gemäß des Vertrages über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) fallen Zuschläge für die Herstellung von zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen maximal 81,00 € pro applikationsfertiger Einheit an. Für die Herstellung von parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern fallen Zuschläge von maximal 71,00 € pro applikationsfertiger Einheit an [33]. In den Tragenden Gründen des G-BA zu den Beschlüssen von Filgotinib in der Indikation Rheumatoide Arthritis und Tofacitinib in den Indikationen führt der G-BA an, dass die zusätzlichen Kosten gemäß Hilfstaxe nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises anfallen, sondern Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe folgen [18, 30, 31]. Der pU folgt dem Vorgehen des G-BA indem die Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörper für die intravenöse Verabreichung von Infliximab und Vedolizumab bei der Herleitung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt wurde. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Keine Änderung.	gültigen Fassung 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.

Literaturverzeichnis

1. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017;11(6):649-70.
2. Danese S, Allez M, van Bodegraven AA, Dotan I, Gisbert JP, Hart A, et al. Unmet medical needs in ulcerative colitis: an expert group consensus. *Digestive Diseases*. 2019;37(4):266-83.
3. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, WJ S. Ulcerative Colitis. *Lancet*. 2012;380(9853):1606-19.
4. Kucharzik T, Dignass AU, Atreya R, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa—Living Guideline. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2020;58(12):e241-e326.
5. Kucharzik T, Koletzko S, Kannengießer K, Dignass A. Ulcerative Colitis--Diagnostic and Therapeutic Algorithms. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2020;117.
6. Blesl A, Binder L, Högenauer C, Wenzl H, Borenich A, Pregartner G, et al. Limited long-term treatment persistence of first anti-TNF therapy in 538 patients with inflammatory bowel diseases: a 20-year real-world study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2021;54(5):667-77.
7. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel J-F, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(8):699-710.
8. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johanss J, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(13):1201-14.
9. 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.
10. Galapagos NV. Fachinformation Jyseleca® (Filgotinib) 100 mg/ 200 mg Filmdabletten. Stand: Dezember 2021.
11. Traves PG, Murray B, Campigotto F, Galien R, Meng A, Di Paolo JA. JAK selectivity and the implications for clinical inhibition of pharmacodynamic cytokine signalling by filgotinib, upadacitinib, tofacitinib and baricitinib. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021;80(7):865-75.
12. Feagan BG, Danese S, Loftus EV, Jr., Vermeire S, Schreiber S, Ritter T, et al. Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10292):2372-84.
13. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerungsstand nach Nationalität und Geschlecht zum Stichtag 30.06.2021. 2021 [Zugriffsdatum 11.03.2022]; Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
14. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerungsstand nach Altersgruppen Stand 21. Juni 2021. 2021 [11.03.2022]; Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-altersgruppen.html>.

15. Hein R, Köster I, Bollschweiler E, Schubert I. Prevalence of inflammatory bowel disease: estimates for 2010 and trends in Germany from a large insurance-based regional cohort. *Scand J Gastroenterol.* 2014;49(11):1325-35.
16. Mueller S, Khalid J, Patel H, Wilke T, Dittmar A. A retrospective claims analysis on the prevalence and incidence of ulcerative colitis in Germany and the frequency of advanced therapy use. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2021;15(Supplement_1):S587–S8.
17. Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V - Modul 3B: "Behandlung erwachsener 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". 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2552/2018-08-14_Modul3B_Tofacitinib.pdf. [Zugriff am: 20.05.2021]
18. 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 § 35 a SGB V: Tofacitinib (neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa). 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5587/2019-02-21_AM-RL-XII_Tofacitinib_D-374_TrG.pdf. [Zugriff am: 07.10.2021]
19. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Humira® (Adalimumab) 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: Juni 2021.
20. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Humira® (Adalimumab) 80 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/ 80 mg Injektionslösung im Fertigpen. Stand: Juni 2021.
21. Celltrion Healthcare Hungary Kft. s. Fachinformation Remsima® (Infliximab) 120 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / 120 mg Injektionslösung im Fertigpen. Stand: Februar 2022.
22. Janssen Biologics B.V. Fachinformation Simponi® (Golimumab) 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: Oktober 2020.
23. Janssen Biologics B.V. Fachinformation Simponi® (Golimumab) 50 mg Injektionslösung in vorgefülltem Injektor / in einer Fertigspritze. Stand: Oktober 2020.
24. Janssen Biologics B.V. Fachinformation REMICADE® (Infliximab) 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2022.
25. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation STELARA® (Ustekinumab) 90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: März 2021.
26. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation STELARA® (Ustekinumab) 130 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2021.
27. Takeda Pharma A/S. Fachinformation Entyvio® (Vedolizumab) 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2021.
28. Takeda Pharma A/S. Fachinformation Entyvio® (Vedolizumab) 108 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Entyvio® (Vedolizumab) 108 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. Stand: Oktober 2021.
29. 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 § 35 a SGB V - Vedolizumab 2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3074/2015-01-08_AM-RL-XII_Vedolizumab_2014-07-15-D-122_TrG.pdf. [Zugriff am: 07.10.2021]

30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Filgotinib (Rheumatoide Arthritis). 2021.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Tofacitinib (Neue wissenschaftliche Erkenntnisse (§ 13): Rheumatoide Arthritis, vorbehandelte Patienten, Monotherapie oder Kombination mit Methotrexat). 2022.
32. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation XELJANZ® (Tofacitinib) 5 mg / 10 mg Filmtabletten. Stand: November 2021.
33. GKV-Spitzenverband. Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen: Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand: 15. Februar 2022.

5.2 Stellungnahme der Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Datum	18.03.2022
Stellungnahme zu	Filgotinib/Jyseleca®
Stellungnahme von	Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG Potsdamer Str. 125 10783 Berlin Deutschland

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co.KG (nachfolgend Takeda) hat das Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V der Galapagos Biopharma Germany GmbH (nachfolgend Galapagos) und die Nutzenbewertung des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum laufenden Verfahren von Filgotinib zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben, zu Kenntnis genommen. Takeda vermarktet das Arzneimittel Vedolizumab (Entyvio®), welches unter anderem für die Behandlung erwachsener 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, zugelassen ist. Somit überlappen sich die Indikationsgebiete von Filgotinib und Vedolizumab. Folgerichtig ist Vedolizumab vom G-BA als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) im vorliegenden Verfahren festgelegt worden (1). Gemäß dem 5. Kapitel §19 Absatz 1 Satz 1 VerfO ist Takeda somit als betroffener pharmazeutischer Unternehmer zur Stellungnahme berechtigt (2). Von diesem Recht macht Takeda Gebrauch und nimmt nachfolgend Stellung zur Nutzenbewertung des IQWiG für den Wirkstoff Filgotinib.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Insbesondere soll im Folgenden auf die Bestimmung der Patientenzahlen in der Zielpopulation eingegangen werden.	
Das IQWiG führt mehrere kritische Punkte zur Ableitung der Zielpopulation auf (3). Letztlich kommt es sogar zum Schluss, dass eher die Patientenzahlen eines vorigen Verfahrens von Tofacitinib (4) herangezogen werden sollten. Als Grund hierfür führt das IQWiG die methodisch nicht nachvollziehbare Ableitung des Anteils an erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa an, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation aufweisen (Fragestellung 1). Zudem kommentiert das IQWiG Unsicherheiten bzgl. des Anteils an erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (Tumornekrosefaktor-alpha [TNF-α]-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation aufweisen (Fragestellung 2). Takeda erkennt, dass Galapagos wichtige Aspekte, wie vor allem das zu erwartende Therapieversagen von Biologika, in die Überlegungen miteinbezieht und schlägt an dieser Stelle eine Anpassung der Herleitung von Galapagos vor, damit sowohl methodisch als auch inhaltlich nachvollziehbare Patientenzahlen bestimmt werden können. Dieses Vorgehen soll auch sicherstellen, dass die Patientenzahlen dem neuesten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnislage entsprechen. Die Unerlässlichkeit der Aktualität der epidemiologischen Daten wird auch im IQWiG-Methodenpapier festgestellt (5).	Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten der Zielpopulation in der GKV werden die Angaben aus dem Nutzenbewertungsverfahren zu Tofacitinib (Beschluss 21.02.2019) herangezogen. Auch die damals im Verfahren zu Tofacitinib vorgelegte GKV-Zielpopulation war mit Unsicherheiten behaftet. Trotz der Unsicherheiten werden die Zahlen aus dem Tofacitinib-Verfahren als weniger unsicher als die vom pharmazeutischen Unternehmer im vorliegenden Verfahren sowie die Zahlen des Nutzenbewertungsverfahrens zu Ozanimod (A21-166 V2.0 vom 09.05.2022) bewertet. Auf Basis der bisher eingereichten Unterlagen zur GKV-Zielpopulation, unter Berücksichtigung der aktuellsten Quellen, ist davon auszugehen, dass sich die Anzahl der Patienten in beiden Patientenpopulation eher im oberen Bereich der Spanne bewegt.

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 15	Schritt 1: Bevölkerung Deutschlands ab 18 Jahren <u>IQWiG:</u> Bei Anwendung des Anteils der Bevölkerung im Alter von ≥ 18 Jahren (83,5 %) [16] auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands (83 129 258) ergibt sich eine geringfügig niedrigere Anzahl (69 412 118) als vom pU berechnet. Die Abweichung hat jedoch keine Auswirkung auf die vom pU angegebene GKV-Zielpopulation. <u>Anmerkung Takeda:</u> Galapagos berechnet bei einem Anteil von 83,5% die Anzahl an erwachsenen Menschen in Deutschland mit 69.412.953 an der deutschen Gesamtbevölkerung (83.129.285). Das IQWiG kommt hierbei auf einen geringfügig geringeren Wert von 69.412.118. Allerdings bezieht es sich bei der Berechnung auch auf einen leicht abweichenden Ausgangswert von 83.129.258, wobei es sich vermutlich um einen Zahlendreher handelt (6). Takeda folgt der Berechnung von Galapagos, auch weil die Auswirkungen marginal sind. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Der Berechnungsschritt des pU ist nachvollziehbar.	Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten der Zielpopulation in der GKV werden die Angaben aus dem Nutzenbewertungsverfahren zu Tofacitinib (Beschluss 21.02.2019) herangezogen. Auch die damals im Verfahren zu Tofacitinib vorgelegte GKV-Zielpopulation war mit Unsicherheiten behaftet. Trotz der Unsicherheiten werden die Zahlen aus dem Tofacitinib-Verfahren als weniger unsicher als die vom pharmazeutischen Unternehmer im vorliegenden Verfahren sowie die Zahlen des Nutzenbewertungsverfahrens zu Ozanimod (A21-166 V2.0 vom 09.05.2022) bewertet. Auf Basis der bisher eingereichten Unterlagen zur GKV-Zielpopulation, unter Berücksichtigung der aktuellsten Quellen, ist davon auszugehen, dass sich die Anzahl der Patienten in beiden Patientenpopulation eher im oberen Bereich der Spanne bewegt.

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 15	Schritt 2: Anzahl erwachsener Patientinnen und Patienten mit Colitis ulcerosa <u>IQWiG:</u> Der Publikation von Hein et al. (7) ist ein 95 %-Konfidenzintervall der berechneten 1-Jahres-Periodenprävalenz der Colitis ulcerosa von 389 bis 436 Fällen pro 100 000 Versicherten (entsprechend 0,39 % bis 0,44 %) zu entnehmen. Unter Berücksichtigung dessen ist die Untergrenze (0,41 %) potenziell überschätzt. Bei der vom pU für die Obergrenze verwendeten Routinedatenanalyse von Mueller et al. (2021) (8) fehlen Angaben zur Größe und Altersstruktur der Grundgesamtheit, da hier nur ein Abstract vorliegt. Die Obergrenze der Prävalenzangabe (0,53 %) ist somit mit Unsicherheit behaftet. <u>Anmerkung Takeda:</u> Der Publikation von Hein et al. (7) ist ein 95 %-Konfidenzintervall der berechneten 1-Jahres-Periodenprävalenz der Colitis ulcerosa von 389 bis 436 Fällen pro 100 000 Versicherten (entsprechend 0,39 % bis 0,44 %) zu entnehmen. Unter Berücksichtigung dessen ist die Untergrenze (0,41 %) potenziell überschätzt. Im Abstract werden keine Konfidenzintervalle zur Prävalenz der Colitis ulcerosa angegeben. Es würde daher den Mittelwert der Zielpopulation in Richtung geringerer Patientenzahlen verzerren, wenn man nur für	Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten der Zielpopulation in der GKV werden die Angaben aus dem Nutzenbewertungsverfahren zu Tofacitinib (Beschluss 21.02.2019) herangezogen. Auch die damals im Verfahren zu Tofacitinib vorgelegte GKV-Zielpopulation war mit Unsicherheiten behaftet. Trotz der Unsicherheiten werden die Zahlen aus dem Tofacitinib-Verfahren als weniger unsicher als die vom pharmazeutischen Unternehmer im vorliegenden Verfahren sowie die Zahlen des Nutzenbewertungsverfahrens zu Ozanimod (A21-166 V2.0 vom 09.05.2022) bewertet. Auf Basis der bisher eingereichten Unterlagen zur GKV-Zielpopulation, unter Berücksichtigung der aktuellsten Quellen, ist davon auszugehen, dass sich die Anzahl der Patienten in beiden Patientenpopulation eher im oberen Bereich der Spanne bewegt.

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	die Untergrenze die Konfidenzintervalle miteinbezieht. Da für die Obergrenze kein 95 %-Konfidenzintervall in der Publikation von Mueller et al. angegeben wird, ist das Vorgehen des pU nachvollziehbar. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die im Dossier hergeleiteten Patientenzahlen stellen die bestmögliche und nachvollziehbare Schätzung dar.	
S.16	Schritt 5a: Zielpopulation für Fragestellung 2 <u>IQWiG:</u> Der pU setzt für die Ermittlung der Zielpopulation für Fragestellung 2 einen Anteilswert von 50 % an. Wie er diesen rechnerisch ermittelt, beschreibt er nicht. Die von ihm in diesem Schritt aufgeführten Anteilswerte aus einer Übersichtsarbeit und Expertenbefragung weisen eine hohe Spannbreite (10 % bis 90 %) auf und sind mit hoher Unsicherheit behaftet. Gordon et al. (9), weisen selbst limitierend darauf hin, dass die Heterogenität zwischen den bei dem Review einbezogenen Studien hinsichtlich der Definitionen des Behandlungsversagens, der Stichprobengröße, dem Studiendesign und der Nachbeobachtungszeiträume einer robusten quantitativen	Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten der Zielpopulation in der GKV werden die Angaben aus dem Nutzenbewertungsverfahren zu Tofacitinib (Beschluss 21.02.2019) herangezogen. Auch die damals im Verfahren zu Tofacitinib vorgelegte GKV-Zielpopulation war mit Unsicherheiten behaftet. Trotz der Unsicherheiten werden die Zahlen aus dem Tofacitinib-Verfahren als weniger unsicher als die vom pharmazeutischen Unternehmer im vorliegenden Verfahren sowie die Zahlen des Nutzenbewertungsverfahrens zu Ozanimod (A21-166 V2.0 vom 09.05.2022) bewertet. Auf Basis der bisher eingereichten Unterlagen zur GKV-Zielpopulation, unter Berücksichtigung der aktuellsten Quellen, ist davon auszugehen, dass sich die Anzahl der Patienten in

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Synthese von Schätzungen über das Behandlungsversagen entgegenwirkt. Der vom pU auf Basis klinischer Studien ermittelte Anteil (50 %) umfasst alle Patientinnen und Patienten, die nicht mehr ansprechen. Wie viele dieser Betroffenen tatsächlich eine weitere Therapielinie erhalten ist jedoch unklar. Somit kann dieser Anteil demnach entsprechend höher ausfallen als bei einer alleinigen Betrachtung von Therapiewechslern mittels GKV-Routinedaten. Es ist zu beachten, dass Filgotinib gemäß Fachinformation (10) nur für Patientinnen und Patienten zugelassen ist, die auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben. Demzufolge kann die Angabe zur Remissionsrate des JAK-Inhibitors Tofacitinib aus der RCT von Sandborn et al. (2017) (11) bei der Ermittlung der Zielpopulation für Fragestellung 2 nicht in Betracht gezogen werden. <u>Anmerkung Takeda:</u> Das IQWiG zählt kritische Punkte auf, die als nachvollziehbar eingeschätzt werden. Es ist angebracht der Kritik Rechnung zu tragen und die Berechnungen an diesem Schritt anzupassen.	beiden Patientenpopulation eher im oberen Bereich der Spanne bewegt.

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Galapagos legt eine Reihe von Quellen dar, die zeigen, dass bei einem bedeutenden Teil der Zielpopulation unter Biologika ein primäres und/oder sekundäres Therapieversagen auftritt. Aufgrund der Limitationen der besagten Quellen und wegen des nicht ausreichend nachvollziehbaren Anteils von 50%, der von Galapagos für die weiteren Berechnungen herangezogen wird, schlägt Takeda vor, die Daten einer kürzlich publizierten deutschen Krankenkassendatenanalyse zu nutzen. Bokemeyer et al. beschreiben hierin u.a. eindrücklich, dass bei 75,0% der Colitis ulcerosa-Patienten, die mit einem fortgeschrittenen Therapeutikum (Infliximab, Adalimumab, Vedolizumab oder Tofacitinib) behandelt worden sind, innerhalb der ersten 12 Monate der Therapie ein unzureichendes Ansprechen zu verzeichnen ist (12). Die Definition eines unzureichenden Ansprechens ist die gleiche wie in einer früheren Publikation von Patel et al. (13) und beinhaltet Therapieabbruch, Therapiewechsel, Dosisescalation, Therapieescalation mit konventionellen Therapeutika, langanhaltender Einsatz von Kortikosteroiden, Colitis ulcerosa-bedingte Hospitalisierung sowie Colitis ulcerosa-bedingte Operation. Aufgrund der klar beschriebenen Vorgehensweise auf Basis einer deutschen Datengrundlage und der Aktualität sind diese Daten aus Sicht von Takeda den anderen Quellen vorzuziehen. Wie das IQWiG korrekt feststellt, darf in diese Betrachtung Tofacitinib als fortgeschrittenes Therapeutikum nicht einfließen, da es kein	

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Biologikum darstellt und somit nicht die Fragestellung 2 bedient. Da in der Studie von 574 Patienten, die mit fortgeschrittenen Therapeutika behandelt worden sind, nur 3 mit Tofacitinib behandelt worden sind, ist jedoch von einer vernachlässigbaren Verzerrung hierdurch auszugehen. Gemäß Dokumentvorlage des Moduls 3 (14) sollen alle potenziell für die vorliegende Indikation in Frage kommenden Patienten, bezogen auf einen Jahreszeitraum, ermittelt werden. Infolgedessen und unter der Annahme stabiler Patientenzahlen ist ein Therapieversagen innerhalb eines Jahres bei 75% der Biologika therapierten Patienten anzunehmen und als relevanter Anteil für die weiteren Berechnungen heranzuziehen. Um von dem Anteil an Therapieversagern auf die in Fragestellung 2 aufgeführte Zielpopulation abzuleiten, ist zunächst der Anteil an Patienten zu bestimmen, der Biologika erhält. Vereinfacht kann angenommen werden, dass alle Patienten aus Schritt 3 (und Schritt 4) hierfür heranzuziehen sind. Zwar beinhaltet die Analyse von Mueller et al. (8) nicht nur Biologika, sondern auch Tofacitinib, die gemeinsam im Anteil von 6,5% enthalten sind; diese Analyse stützt sich jedoch auf deutsche Krankenkassendaten von 2015-2019, ähnlich wie die Krankenkassendatenanalyse von Bokemeyer et al. (12), welche deutsche Krankenkassendaten von 2014-2019 berücksichtigt und nur vernachlässigbar wenig Patienten mit Tofacitinibtherapie beobachten konnte (siehe oben). Daher kann	

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	die Gesamtheit der aus Schritt 4 resultierenden Patientenzahl (9.783-21.078) als Biologika-vorthapiert angenommen werden. Wie im Dossier zur Nutzenbewertung von Tofacitinib (Xeljanz®) in der vorliegenden Indikation (15) beschrieben, wird davon ausgegangen, dass 34% der Patienten, die Biologika erhalten, bereits im Vorfeld mit anderen Biologika behandelt worden sind; also als Biologika-erfahren gelten. Pfizer Pharma GmbH (nachfolgend Pfizer) hatte sich hierzu auf Ergebnisse einer eigenen deutsche Krankenkassendatenanalyse bezogen (15). Dieses Ergebnis wird zwischenzeitlich bestätigt durch eine weitere, aktuellere Krankenkassendatenanalyse von Brandes et al. 2019 (16), welche einen Anteil an Biologika-erfahrenen Patienten von 33% ableiten lässt. Wendet man diese Anteile (33-34%) auf die aus Schritt 4 folgende Population (9.783-21.078) an, ergeben sich 3.228-7.167 Biologika-erfahrene Patienten. Im Umkehrschluss (66-67%) sind 6.457-14.122 als Biologika-naiv anzunehmen. Während die Gesamtheit der Biologika-erfahrenen Patienten der Zielpopulation von Fragestellung 2 zuzuschreiben ist, müssen die Biologika-naiven Patienten differenziert betrachtet werden. Biologika-naive Patienten kommen sowohl für Fragestellung 1 als auch für Fragestellung 2 in Frage, wenn die Patientenzahlen mit Ausblick auf ein erstes Therapiejahr bestimmt werden sollen; ein relevanter	

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anteil Patienten benötigt aufgrund primärem oder sekundärem Therapieversagen der Biologika noch innerhalb des ersten Jahres einen Therapiewechsel. Um eine Abschätzung der daraus resultierenden Unsicherheit hinsichtlich der Filgotinib-Patientenzahl in Fragestellung 2 vorzunehmen, können folgende Annahmen getroffen werden: • 1) Alle Biologika-naiven Patienten (6.457-14.122) werden mit Filgotinib behandelt und sind vollständig Fragestellung 1 zuzuschreiben. Für Fragestellung 2 bleibt die Anzahl der Biologika-erfahrenen Patienten (3.228-7.167) zu berücksichtigen. • 2) Alle Biologika-naiven Patienten werden mit Biologika behandelt und nicht mit Filgotinib. 75% der Patienten erfahren ein Therapieversagen innerhalb des ersten Jahres und kommen somit im Betrachtungszeitraum für Fragestellung 2 für eine Filgotinib-Behandlung in Frage. Das ergibt 4.843-10.592 zusätzliche Patienten, die innerhalb des ersten Therapiejahres für Fragestellung 2 relevant werden. Rechnet man diese Patienten dem zuvor quantifizierten Pool prävalenter Biologika-erfahrener Patienten (3.228-7.167) zu, ergeben sich insgesamt 8.071-17.759 Patienten für	

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Fragestellung 2. Es sind 25% derjenigen Patienten Fragestellung 1 zuzuordnen, die in ihrem ersten Therapiejahr ein Biologikum erhalten haben und kein primäres oder sekundäres Therapieversagen aufweisen (1.614-3.531). In der Gesamtbetrachtung leitet sich für Fragestellung 2 eine Patientenzahl von 3.228-17.759 - im Mittel 10.494 Patienten ab. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Fragestellung 2 umfasst 3.228-17.759 - im Mittel 10.494 Patienten, die für eine Behandlung mit Filgotinib in Betracht kommen.	
S. 17	Schritt 5b: Zielpopulation für Fragestellung 1 <u>IQWiG:</u> Die Annahme des pU, dass der Anteilswert aus Schritt 5a (50 %) angewendet auf die aus Schritt 3 hervorgegangene Patientenzahl als Zielpopulation für Fragestellung 1 infrage kommt, ist methodisch nicht nachvollziehbar. Die vom pU in Schritt 5a aus klinischen Daten ermittelten Anteile umfassen alle Patientinnen und Patienten, die auf ein Biologikum ansprechen unabhängig davon, ob die vorherige Behandlung eine konventionelle Therapie war. Dies entspricht nicht der Zielpopulation der Fragestellung 1. <u>Anmerkung Takeda:</u>	Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten der Zielpopulation in der GKV werden die Angaben aus dem Nutzenbewertungsverfahren zu Tofacitinib (Beschluss 21.02.2019) herangezogen. Auch die damals im Verfahren zu Tofacitinib vorgelegte GKV-Zielpopulation war mit Unsicherheiten behaftet. Trotz der Unsicherheiten werden die Zahlen aus dem Tofacitinib-Verfahren als weniger unsicher als die vom pharmazeutischen Unternehmer im vorliegenden Verfahren sowie die Zahlen des Nutzenbewertungsverfahrens zu Ozanimod (A21-166 V2.0 vom 09.05.2022) bewertet. Auf Basis der bisher eingereichten Unterlagen

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Takeda stimmt der Einschätzung des IQWiG zu. Es bietet sich aber an, als Schlussfolgerung hieraus eine Korrektur der Zahlen vorzunehmen (siehe Anmerkung zu Schritt 5a). <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Im Einklang mit den zu Schritt 5a beschriebenen Anpassungen, wird daher von 1.614-14.122 - im Mittel 7.868 - Patienten für Fragestellung 1 ausgegangen.	zur GKV-Zielpopulation, unter Berücksichtigung der aktuellsten Quellen, ist davon auszugehen, dass sich die Anzahl der Patienten in beiden Patientenpopulation eher im oberen Bereich der Spanne bewegt.
S. 17	Einordnung in bisherige Verfahren <u>IQWiG:</u> Aufgrund des nicht nachvollziehbaren Anteils für Fragestellung 1 sind die Angaben im Beschluss des G-BA zu Tofacitinib zu den Patientenzahlen für beide Fragestellungen (Fragestellung 1: ca. 3500 bis 16 500 Patientinnen und Patienten; Fragestellung 2: ca. 1800 bis 8500 Patientinnen und Patienten) [24] den vom pU vorgelegten Angaben vorzuziehen. <u>Anmerkung Takeda:</u> Für eine dem aktuellen Versorgungskontext entsprechenden Schätzung der Patientenzahlen ist es erforderlich auf die aktuellste verfügbare Evidenz zurückzugreifen. Aus diesem Grund ist der Rückgriff auf alte Verfahren grundsätzlich nicht angemessen, sodass dem Vorgehen des IQWiG hier nicht gefolgt werden kann.	Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten der Zielpopulation in der GKV werden die Angaben aus dem Nutzenbewertungsverfahren zu Tofacitinib (Beschluss 21.02.2019) herangezogen. Auch die damals im Verfahren zu Tofacitinib vorgelegte GKV-Zielpopulation war mit Unsicherheiten behaftet. Trotz der Unsicherheiten werden die Zahlen aus dem Tofacitinib-Verfahren als weniger unsicher als die vom pharmazeutischen Unternehmer im vorliegenden Verfahren sowie die Zahlen des Nutzenbewertungsverfahrens zu Ozanimod (A21-166 V2.0 vom 09.05.2022) bewertet. Auf Basis der bisher eingereichten Unterlagen zur GKV-Zielpopulation, unter Berücksichtigung der aktuellsten Quellen, ist davon auszugehen, dass sich die Anzahl der Patienten in

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Insbesondere mit den von Takeda vorgelegten aktuellen Quellen ist nun eine hinreichend belastbare Schätzung aktueller Patientenzahlen möglich. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Insbesondere aufgrund der Therapiedynamik, die für Biologika-naive Patienten der Fragestellung 1 innerhalb des ersten Therapiejahres zu erwarten ist, erfordert die vorgelegte Berechnung der Zielpopulation eine Anpassung. Es werden folgende Patientenzahlen ermittelt: Gesamt: 15.431 (9.783-21.078) Fragestellung 1: 7.868 (1.614-14.122) Fragestellung 2: 10.494 (3.228-17.759) Es wird darauf hingewiesen, dass die Gesamtzahl der Patienten in der vorliegenden Indikation kleiner ist als die Summe der einzelnen Fragestellungen. Dies ist darin begründet, dass Patienten, die zuvor noch keine Biologika erhielten, innerhalb eines Jahres potenziell auch für Fragestellung 2 und somit für beide Fragestellungen infrage kommen. Diese Betrachtung berücksichtigt den Anteil von Therapieversagern unter Biologika.	beiden Patientenpopulation eher im oberen Bereich der Spanne bewegt.

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Filgotinib (Neues Anwendungsgebiet: Colitis Ulcerosa, vorbehandelte Patienten) - Zweckmäßige Vergleichstherapie; Stand der Information: Dezember 2021. 2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, zuletzt geändert am 09.12.2021. 2021.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1297; Filgotinib (Colitis ulcerosa) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Stand: 23.02.2022. 2022.
4. 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 (neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa) vom 21. Februar 2019. 2019.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden; Version 6.1 vom 24.01.2022. 2022.
6. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand- Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2021; Stand: 4. Januar 2022. 2022.
7. Hein R, Koster I, Bollschweiler E, Schubert I. Prevalence of inflammatory bowel disease: estimates for 2010 and trends in Germany from a large insurance-based regional cohort. *Scand J Gastroenterol.* 2014;49(11):1325-35.
8. Mueller S, Khalid M, Patel H, Wilke T, Dittmar A. P662 - A retrospective claims analysis on the prevalence and incidence of ulcerative colitis in Germany and the frequency of advanced therapy use. Abstracts of the 16th Congress of ECCO - European Crohn's and Colitis Organisation. 2021.
9. Gordon JP, McEwan PC, Maguire A, Sugrue DM, Puelles J. Characterizing unmet medical need and the potential role of new biologic treatment options in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease: a systematic review and clinician surveys. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015;27(7):804-12.
10. Galapagos Biopharma Germany GmbH. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) - Jyseleca® Filmtabletten; Stand: Dezember 2021. 2021.
11. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1723-36.
12. Bokemeyer B, Picker N, Wilke T, Rosin L, Patel H. Inadequate Response, Treatment Patterns, Health Care Utilization, and Associated Costs in Patients With Ulcerative Colitis: Retrospective Cohort Study Based on German Claims Data. *Inflamm Bowel Dis.* 2022.
13. Patel H, Lissos T, Rubin DT. Indicators of suboptimal biologic therapy over time in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease in the United States. *PLoS One.* 2017;12(4):e0175099.
14. Gemeinsamer Bundesauaschuss (G-BA). Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018/16.08.2018; Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3. 2018.
15. Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Tofacitinib (XELJANZ®); Modul 3B. 2018.

16. Brandes A, Groth A, Gottschalk F, Wilke T, Ratsch BA, Orzechowski HD, et al. Real-world biologic treatment and associated cost in patients with inflammatory bowel disease. *Z Gastroenterol.* 2019;57(7):843-51.

5.3 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	21.03.2022
Stellungnahme zu	Filgotinib (Jyseleca®)
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)
D. Einleitung Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01. März 2022 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Filgotinib (Jyseleca®) (Galapagos Biopharma Germany GmbH) in der Indikation Colitis ulcerosa veröffentlicht (https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/766/#nutzenbewertung). Die AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zur Nutzenbewertung des IQWiG nach §35a SGB V (IQWiG Bericht-Nr 1297). Filgotinib ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU) bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben. Der G-BA hat folgende Subpopulationen und zweckmäßige Vergleichstherapien (ZVT) für das Indikationsgebiet festgelegt: 1. Erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation aufweisen: - ein TNF-α-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab 2. Erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNFα-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-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 Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 3	Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapien Der Gemeinsame Bundesausschuss legt für beide definierte Patientenpopulationen folgende ZVTs fest: Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab oder Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab. <u>Anmerkung:</u> AbbVie ist der Auffassung, dass Tofacitinib keinen Bestandteil des ZVT Korbs in diesem Anwendungsgebiet abbilden sollte. In dem Nutzenbewertungsverfahren zu Tofacitinib in der CU wurde seitens des G-BA kein ZN attestiert (1). Des Weiteren wurden auf Grund der Ergebnisse einer großen, randomisierten Nicht-Unterlegenheitsstudie zur Bewertung der Sicherheit von Tofacitinib (2x 5 mg täglich oder 2x 10 mg täglich) im Vergleich zu einem anti-TNF Inhibitor in Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA), die 50 Jahre oder älter waren und mindestens einen zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor	<u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u> Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur vorliegenden Nutzenbewertung von Filgotinib wurde von Seiten der klinischen Fachexperten ausgeführt, dass der derzeitige klinische Stellenwert von Tofacitinib zur Behandlung von Erwachsenen in Patientenpopulation a) auch unter Berücksichtigung der bekannten Nebenwirkungen 7 nicht mehr mit den weiteren genannten Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie vergleichbar ist. Der JAK-Inhibitor Tofacitinib stellt somit, auch unter Berücksichtigung des laufenden PRAC2 -Verfahrens der EMA zum Klasseneffekt der JAK-Inhibitoren, zum jetzigen Zeitpunkt für a) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation aufweisen, keine gleichermaßen zweckmäßige Therapieoption dar.

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	aufwiesen, seitens der EMA Labelanpassungen für Tofacitinib in den zugelassenen Indikationen, darunter auch in der CU, vorgenommen. Die Dosierung von zweimal täglich 10 mg in der Erhaltungsphase soll nur Anwendung finden, wenn das Ansprechen auf zweimal täglich 5 mg Tofacitinib nachlässt und der Patient auf andere Behandlungsoptionen für CU, z. B. eine Therapie mit einem TNF-Inhibitor nicht angesprochen hat (2). Auf diese Einschränkungen wird bereits in den nationalen und internationalen Leitlinien hingewiesen (3, 4). Da kein Zusatznutzen für Tofacitinib nachgewiesen werden konnte und zudem das Label eingeschränkt wurde, stellt Tofacitinib keine geeignete ZVT im Sinne der VerFO (5. Kapitel § 6) dar, die nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßig ist und sich in der praktischen Anwendung bewährt hat. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	AbbVie ist der Auffassung, dass der ZVT Korb für beide Patientenpopulationen aus Adalimumab, Infliximab, Golimumab, Vedolizumab und Ustekinumab bestehen sollte, und diese Wirkstoffe entsprechend der G-BA Kriterien die in dieser Indikation adäquaten ZVTs abbilden.	
S. 15 - 17	Epidemiologie Die Herleitung der Patientenzahlen erfolgt in 5 weitestgehend nachvollziehbaren Schritten. Der pU zieht zur Bestimmung der Prävalenzrate und dem Anteil der CU Patienten, die für eine Therapie mit einem Biologikum in Frage kommen, als Obergrenze eine Studie von Mueller et al. (2021) heran. Das IQWiG erachtet diese Herangehensweise als rechnerisch nachvollziehbar. Hingegen wird als methodisch nicht nachvollziehbar die Herleitung des Anteils der Patienten, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben, beschrieben. Aufgrund des nicht nachvollziehbaren Anteils für die Patientenpopulation, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hat, sind laut IQWiG die Angaben im Beschluss des G-BA zu Tofacitinib zu den Patientenzahlen für beide	Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten der Zielpopulation in der GKV werden die Angaben aus dem Nutzenbewertungsverfahren zu Tofacitinib (Beschluss 21.02.2019) herangezogen. Auch die damals im Verfahren zu Tofacitinib vorgelegte GKV-Zielpopulation war mit Unsicherheiten behaftet. Trotz der Unsicherheiten werden die Zahlen aus dem Tofacitinib-Verfahren als weniger unsicher als die vom pharmazeutischen Unternehmer im vorliegenden Verfahren sowie die Zahlen des Nutzenbewertungsverfahrens zu Ozanimod (A21-166 V2.0 vom 09.05.2022) bewertet. Auf Basis der bisher eingereichten Unterlagen zur GKV-Zielpopulation, unter Berücksichtigung der aktuellsten Quellen, ist davon auszugehen, dass sich die Anzahl der Patienten in beiden Patientenpopulation eher im oberen Bereich der Spanne bewegt.

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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)
	Fragestellungen (Fragestellung 1: ca. 3.500 bis 16.500 Patientinnen und Patienten; Fragestellung 2: ca. 1.800 bis 8.500 Patientinnen und Patienten) den vom pU vorgelegten Angaben vorzuziehen. <u>Anmerkung:</u> AbbVie ist der Auffassung, dass auf Grund der Aktualität der Routinedatenanalyse von Müller et al. (2021) diese zu berücksichtigen ist. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> AbbVie ist der Ansicht, dass die aktuelle Datenanalyse von Müller et al. 2021 zur Bestimmung der Prävalenzrate und dem Anteil der Patienten, die für eine Biologika Therapie in Frage kommen, geeignet ist. Dementsprechend sollte aus Sicht von AbbVie entgegen der Meinung des IQWiG den Schritten 1 – 4 zur Herleitung der Spanne der Prävalenzrate und der Spanne der Patienten, die für eine Biologika Therapie in Frage kommen, gefolgt werden.	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 18 - 21	Kostendarstellung Der pU macht in seinem Dossier für alle Wirkstoffe sowohl Kostenangaben für das Induktionsjahr als auch für die Folgejahre. In der Nutzenbewertung werden ausschließlich die Angaben zu den Folgejahren dargestellt und bewertet. Der Grund hierfür beruht auf der Tatsache, dass von einer kontinuierlichen Therapie auszugehen ist, in der die mit der Induktion verbundenen Kosten in den Folgejahren nicht anfallen. Bei der Darstellung der Kosten wird in der Nutzenbewertung darauf hingewiesen, dass der pU bei der Obergrenze für die i. v. Gaben von Infliximab und Vedolizumab keine Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe darstellt. Weiterhin stellt der pU für die Wirkstoffe Adalimumab, Ustekinumab und Vedolizumab entsprechend den Fachinformationen die Kosten für eine mögliche Dosisescalation bei Wirkverlust dar. <u>Anmerkung:</u>	Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2022).

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	AbbVie stimmt zu, dass ausschließlich die Kosten für eine Erhaltungstherapie zu berücksichtigen sind. Weiterhin stimmt AbbVie darin überein, dass die Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe bei der Kostendarstellung zu berücksichtigen sind. Ergänzend sei darauf hingewiesen, dass auch für den Wirkstoff Golimumab entsprechend der Fachinformation zwei verschiedene Dosierungen zugelassen sind (5). Die initiale Dosis von Golimumab hängt vom Körpergewicht ab. Für Patienten < 80 kg wird eine Erhaltungsdosis von 50 mg alle 4 Wochen vorgesehen, mit Dosisescalationsmöglichkeit bei unzureichendem Ansprechen auf 100 mg alle 4 Wochen. Für Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 80 kg ist eine Erhaltungsdosis von 100 mg alle 4 Wochen vorgesehen. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> AbbVie kommt daher zu dem Schluss, dass die für Golimumab dargestellte Obergrenze der Kosten unterschätzt ist.	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Geltende Fassung Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII - Tofacitinib CU. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-380/2019-02-21_Geltende-Fassung_Tofacitinib-nAWG_D-374.pdf. [Zugriffsdatum: 10.03.2022]
2. European Medicines Agency. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Tofacitinib. 2021. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_de.pdf. [Zugriffsdatum: 10.03.2022]
3. Kucharzik T, Dignass A.U., et al. S3-Leitlinie Colitis ulcerosa - Living Guideline: Überprüfung 2021. Z Gastroenterol. 2021;59(5):479.
4. Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. J Crohns Colitis. 2022;16(1):2-17.
5. European Medicines Agency. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Golimumab. 2021. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/simponi-epar-product-information_de.pdf. [Zugriffsdatum: 10.03.2022]

5.4 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	21.03.2022
Stellungnahme zu	Filgotinib (Jyseleca®), Colitis ulcerosa (IQWiG-Berichte – Nr. 1297, Dossierbewertung A21-155-Version 1.0, 23.02.2022)
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Arnulfstrasse 29 80636 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einleitung Filgotinib (Jyseleca®) ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben [1]. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung erfolgte am 23.02.2022 die Veröffentlichung der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [2]. Bristol-Myers Squibb (BMS) möchte die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung von Filgotinib Stellung zu nehmen. Der Wirkstoff Ozanimod (Zeposia®) 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 [3], daher betrifft die Zulassung und Dossierbewertung von Filgotinib auch BMS.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG S. 11ff.	<u>Anmerkung:</u> Herleitung der Patient:Innen in der GKV-Zielpopulation Der pU schätzt die Anzahl der Patient:Innen in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte und verwendet dabei verschiedene öffentlich verfügbare Quellen. <u>Stellungnahme BMS:</u> Aus Sicht von BMS, ist das Vorgehen des pU zur Herleitung der GKV-Zielpopulation nicht geeignet, da die Analyse methodische Schwächen in der Herleitung aufweist und auf inadäquaten Datenquellen beruht. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Aus Sicht von BMS, wäre es folgerichtiger die Daten aus dem vorangegangenen Verfahren zu Tofacitinib (2018-09-01-D-374) zur Schätzung fortzuschreiben.	Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten der Zielpopulation in der GKV werden die Angaben aus dem Nutzenbewertungsverfahren zu Tofacitinib (Beschluss 21.02.2019) herangezogen. Auch die damals im Verfahren zu Tofacitinib vorgelegte GKV-Zielpopulation war mit Unsicherheiten behaftet. Trotz der Unsicherheiten werden die Zahlen aus dem Tofacitinib-Verfahren als weniger unsicher als die vom pharmazeutischen Unternehmer im vorliegenden Verfahren sowie die Zahlen des Nutzenbewertungsverfahrens zu Ozanimod (A21-166 V2.0 vom 09.05.2022) bewertet. Auf Basis der bisher eingereichten Unterlagen zur GKV-Zielpopulation, unter Berücksichtigung der aktuellsten Quellen, ist davon auszugehen, dass sich die Anzahl der Patienten in beiden Patientenpopulation eher im oberen Bereich der Spanne bewegt.

Literaturverzeichnis

[1] Galapagos Biopharma Germany GmbH (2021): Fachinformation Jyseleca Filmtabletten. Online verfügbar unter: [Jyseleca® Filmtabletten \(fachinfo.de\)](#) [zuletzt abgerufen am 21.03.2022].

[2] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2022): IQWiG Berichte-Nr. 1297 Filgotinib (Colitis ulcerosa), Nutzenbewertung gemäß §35a SGBV, Dossierbewertung zum Auftrag A21-155, Version 1.0 Stand 23.02.2022. Online verfügbar unter: [A21-155 - Filgotinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0 \(g-ba.de\)](#) [zuletzt abgerufen am 21.03.2022].

[3] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (2021): Fachinformation Zeposia Hartkapseln. Online verfügbar unter: [Zeposia® Hartkapseln \(fachinfo.de\)](#) [zuletzt abgerufen am 21.03.2022].

5.5 Stellungnahme der Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Datum	<< 22. März 2022 >>
Stellungnahme zu	<< Filgotinib (Neues Anwendungsgebiet: Colitis Ulcerosa, vorbehandelte Patienten >>
Stellungnahme von	<< <i>Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)</i> >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Axel Dignäß

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Colitis ulcerosa (CU) repräsentiert eine der zwei Hauptformen der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED). In Deutschland sind etwa 160.000 Patienten von dieser Erkrankung betroffen^{1,2}. Da sich die CU gehäuft in jüngeren Lebensjahren manifestiert und die Lebenserwartung über alle Patienten gesehen nur wenig von der gesunden Normalbevölkerung unterscheidet, leidet ein großer Teil der Patienten lebenslang an den teilweise schwerwiegendsten Symptomen der Erkrankung. Wesentliche Symptome der CU beinhalten Bauchschmerzen, häufig blutige Durchfälle, imperativer Stuhldrang, teilweise Stuhlinkontinenz, Wachstumsverzögerung oder ausbleibendes Wachstum bei Kindern, Leistungsminderung, vielfältige Mangelerscheinungen sowie ein großes Spektrum von extraintestinalen Nebenwirkungen wie Gelenkbeschwerden, Augenentzündungen, Hautveränderungen und Leberbeteiligung.^{1,2} Dies führt zu hohen volkswirtschaftlichen Folgekosten bedingt durch Arbeitsausfall, Folgeoperationen und psychischer Beeinträchtigung bedingt durch die Krankheitsfolgen sowie verminderter Lebensqualität verbunden mit sozialer Isolation, eingeschränkten Möglichkeiten in der beruflichen Entwicklung mit teilweise vorzeitiger Berentung sowie auch in der	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Axel Dignaß

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
persönlichen Familienplanung.³⁻⁵ Die Anzahl an Patienten mit CU hat weltweit und auch in Deutschland in den letzten Jahrzehnten zugenommen.⁶ Die exakte Ursache und Krankheitsentwicklung der CU ist trotz umfangreicher wissenschaftlicher Erkenntnisgewinne in den letzten Jahren weiterhin ungeklärt. Bekannt ist, dass eine genetische Suszeptibilität, eine fehlregulierte Entzündungsreaktion, verschiedene Umweltfaktoren und die Darmflora bei der Entstehung der Erkrankung eine wichtige Rolle spielen.⁷ Vereinfacht geht man davon aus, dass verschiedene noch nicht näher identifizierte Faktoren eine Störung der Mukosabarriere und eine überschüssige Fehlregulation des lokalen Immunsystems auslösen. Als Folge infiltrieren Granulozyten, Monozyten, Makrophagen und Lymphozyten die Darmmukosa, und proinflammatorische Zytokine bzw. Chemokine werden vermehrt sezerniert. In dieser Entzündungskaskade setzen aktivierte CD4-positive T-Zellen der intestinalen Lamina propria mehr pro- als antiinflammatorische Zytokine und Chemokine frei. Diese aktivieren Integrine der im Blut zirkulierenden T-Lymphozyten, wodurch ein	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Axel Dignaß

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
verstärktes Homing, d.h. eine Migration dieser aktivierten Immunzellen in die Mukosa erfolgt. Die zur Eindämmung der Entzündung und zur Remissionsinduktion/-erhaltung eingesetzten entzündungshemmenden und immunsuppressiven Medikamente greifen an verschiedenen Punkten in die Entzündungskaskade ein und erhöhen dadurch unter anderem das allgemeine Infektionsrisiko, erhöhen das Risiko opportunistischer Infektionen, z.B. von Tuberkulose, Pilzinfektionen, Zoster oder Pneumocystis. Azathioprin ist mit einem erhöhten Risiko z.B. für Pankreatitis, Hepatitis, Knochenmarkssuppression, Nicht-Melanomhautkrebs und Lymphomentwicklung assoziiert.^{8,9} Klinisch relevant sind in der Therapie mit monoklonalen Antikörpern, insbesondere in der Anti-TNF-α-Antikörper-Therapie ein primär fehlendes Therapieansprechen auf eine Anti-TNF-α-Antikörper-Therapie, der Verlust des Ansprechens unter Therapie und Intoleranz gegenüber Anti-TNF-α-Antikörpern. Die Rate primären Therapieversagens in randomisierten kontrollierten Studien wird mit ca. 37% angegeben.¹⁰ In Fallserien und klinischen Studien wurden nach 12-,	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Axel Dignaß

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
mitunter auch nach 6-monatiger Anti-TNF-α-Antikörper-Therapie bei CED-Patienten Wirkungsverluste zwischen 23–46% festgestellt. Fehlendes Ansprechen oder der Verlust eines initialen Ansprechens betrifft bei Patienten mit moderater bis schwerer CED alle verfügbaren Anti-TNF-α-Antikörper.¹¹⁻¹³ Bei einem Verlust des Ansprechens mit einem Anti-TNF-α-Antikörper sinkt zudem die Wahrscheinlichkeit, dass ein zweiter erfolgreich ist. Aber auch für die monoklonalen Antikörper Vedolizumab und Ustekinumab werden ein primäres und sekundäres Therapieversagen beobachtet, wenngleich hier die Bildung von Anti-drug Antikörpern insgesamt in geringerer Frequenz beobachtet wird.^{14,} ¹⁵ Ein Versagen auf eine Therapie mit Biologika ist allgemein mit einer verminderten Wirksamkeit alternativer Biologikatherapien und auch von Small Molecules wie Tofacitinib und Filgotinib verbunden, wenngleich alle diese Therapieprinzipien immer noch signifikant besser als Placebo wirken.¹⁵⁻¹⁹ Eine Heilung der CU ist trotz aller Fortschritte mit den heute zur Verfügung stehenden Mitteln nicht möglich.	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Axel Dignaß

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Behandlung der CU ist zunächst grundsätzlich konservativ.^{1, 2} Die Notwendigkeit, dass innerhalb der ersten fünf Jahre eine Operation indiziert ist, ist in den letzten Jahren, wahrscheinlich auch durch die zunehmende Nutzung neuerer Medikamente gesunken. Sie beträgt allerdings nach wie vor mehr als 25% in den ersten zehn Jahren nach der Diagnosestellung.²⁰ Bei Patienten mit Colitis ulcerosa erfolgt in Abhängigkeit vom Ausbreitungsgrad auch heute in bis zu 25% im Krankheitsverlauf eine Kolektomie/Proktokolektomie, die gerne als Heilung der Erkrankung dargestellt wird, die aber in der Regel mit einer lebenslang erhöhten Stuhlfrequenz, erhöhtem Risiko einer Pouchitis und Pouch-assoziierten Karzinomen sowie einer erhöhten Frequenz von Infertilität, nächtlicher Inkontinenz und zahlreichen weiteren CU-assoziierten Symptomen einhergeht.^{1, 2} Diese Fakten legen klar dar, dass neue therapeutische Strategien in der Therapie der CU dringend erforderlich sind. Spezifische Aspekte	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Axel Dignaß

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Neben den klassischen auf den Darm bezogenen Manifestationen einer Colitis ulcerosa und den klassischen extraintestinalen Manifestationen einer Colitis ulcerosa leiden Patienten mit einer CU auch unter einer schlechten Lebensqualität, Fatigue, Depression und Angststörungen, die letztendlich zu moderaten bis schweren Einschränkungen, einem Verlust der Arbeitsleistung und sogar zu einer reduzierten Anwesenheit am Arbeitsplatz führen können, andererseits auch eine reduzierte Arbeitsleistung bei Anwesenheit am Arbeitsplatz trotz Erkrankung bewirken.²¹ Selbst in einer klinischen Remission klagen 82 % der Patienten über eine Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität durch die Medikation, etwa 80 % durch diätetische Einschränkungen und 62 % durch mangelnde Belastbarkeit infolge von residualen Beschwerden mit intermittierend imperativem Stuhldrang, Stuhlinkontinenz und Bauchschmerz.³ Eine kürzlich durchgeführte retrospektive Untersuchung in den USA konnte zeigen, dass ein erheblicher Teil von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa erst sehr spät in ihrer Erkrankungs-geschichte mit Biologika oder anderen	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Axel Dignaß

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
modernen Therapien behandelt werden, während die konventionelle Therapie mit 5-Aminosalicylaten, Kortikosteroiden und den klassischen Immunsuppressiva Azathioprin und Mercaptopurin sehr lange und auch teilweise bei Versagen der konventionellen Therapie langfristig fortgesetzt werden.²²⁻²⁴. Obwohl Kortikosteroide bekanntermaßen eine Vielzahl von Nebenwirkungen mit zum Teil bleibenden und schwerwiegenden Nebenwirkungen (Osteoporose, Knochenfrakturen, Katarakt, Glaukom, aseptische Hüftkopfnekrosen, etc.) verursachen, werden etwa 20 % der Patienten mit Colitis ulcerosa auch über Zeiträume von mehr als 6 Monaten innerhalb eines Jahres mit systemischen Steroiden behandelt ²³. Interessanterweise sind 42 % der befragten Patienten besorgt über jegliche Verwendung von Steroiden, während dies bei nur 27 % der Ärzte festzustellen ist. Gerade aus Patientensicht spielen Sicherheitsaspekte einer möglichen medikamentösen Therapie eine wesentliche Rolle für die Therapieentscheidung. So werden aus Patientensicht insbesondere die Angst einer Lymphomentwicklung, von schwerwiegenden Infektionen,	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Axel Dignaß

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
aber auch weiteren Nebenwirkungen gefürchtet, so dass aus Patientensicht bei der Auswahl eines Medikamentes neben einer möglichst langanhaltenden stabilen Remission sowie der Applikation der Medikation insbesondere die Sicherheit eine wesentliche Rolle besitzt.⁵ In Zeiten einer Patienten-zentrierten Therapie spielt daher auch die Berücksichtigung des Patienteninteresses eine wesentliche Rolle, die in der Therapieplanung heute berücksichtigt werden sollte. Hierbei ist eine große Therapievelfalt von großer Bedeutung, da Patienten doch durchaus unterschiedliche Therapiekonzepte wünschen. So gibt es Patienten, die eher eine intravenöse Therapie bevorzugen, da diese eine regelmäßige Möglichkeit der Therapieüberprüfung in der Praxis oder Klinik mit regelmässigem Kontakt zu medizinischem Personal bietet, während andere Patienten aufgrund des erhöhten Zeitaufwandes in der Klinik oder Praxis eine größere Flexibilität von subkutanen Injektionen bevorzugen. Andere Patienten haben z.B. eine Spritzenphobie und bevorzugen lieber eine orale Therapie mit Tabletten. Diese müssen in der Regel täglich eingenommen werden,	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Axel Dignaß

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
sodass Injektionstherapien, die nur wöchentlich oder alle 3 Monate gegeben werden müssen, nicht täglich an die Erkrankung erinnern. Die Sicherheitsprofile spielen in der Regel eine wichtige Rolle, wobei berücksichtigt werden muss, dass ein großer Teil der Patienten aufgrund ihres jüngeren Alters und fehlender Begleiterkrankungen durchaus für alle verfügbaren Therapien geeignet erscheinen, während bestimmte Risikopatienten (ältere Patienten, opportunistische Infekte oder Malignome in der Anamnese, kardiovaskuläre Begleiterkrankungen) nicht das komplette medikamentöse Therapiespektrum nutzen können. Neben den oben genannten Aspekten spielt auch ein Ansprechen bzw. Nichtansprechen auf eine vorherige oder aktuelle Steroidtherapie eine ganz wesentliche Rolle. Etwa 15 % der Patienten mit einer Colitis ulcerosa weisen einen steroidrefraktären Erkrankungsverlauf auf, sodass bei diesem Patienten eine Therapie mit einem raschen Wirkungseintritt benötigt wird. Bei steroidabhängigen Patienten, die aber zunächst gut auf eine systemische Steroidtherapie ansprechen kann die Erkrankung zunächst	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Axel Dignaß

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
kontrolliert werden, man nimmt dafür aber stärkere Steroidnebenwirkungen in Kauf. Bei den steroidrefraktären Patienten werden insbesondere rasch wirksame Therapien benötigt, hier hat die internationale Organisation für chronisch entzündliche Darmerkrankungen (IOIBD) kürzlich eine sehr gute Empfehlung zu einer zielgerichteten Therapie publiziert, in der auch sehr gut der mögliche Wirkeintritt für die verschiedenen Medikamente berücksichtigt wird.²⁵ Es ist ersichtlich, dass es Medikamente mit einem sehr schnellen Wirkeintritt gibt, während manche Medikamente, z.B. Azathioprin mehrere Wochen oder Monate bis zum Wirkeintritt benötigen. Gerade die Jak-Inhibitoren Tofacitinib und Filgotinib haben in den aktuellen klinischen Studien zeigen können, dass bereits nach wenigen Tagen eine signifikante Verbesserung der klinischen Symptome (Durchfall, Blutbeimengungen beim Stuhlgang) eintreten kann.^{16, 17} Ein weiterer sehr wesentlicher Vorteil einer Therapie mit Small Molecules liegt darin, dass diese Therapien keine bekannte Antigenität haben und somit auch keinen Wirkverlust durch Antikörperbildung eintreten kann,	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Axel Dignaß

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
wie dies sehr häufig bei den Biologika (siehe oben) zu beobachten ist, da es sich hierbei um größere Proteine handelt, die eine höhere Antigenität besitzen. Deshalb gibt es bei diesen Medikamenten häufig neben einem primären Therapieversagen auch einen sekundären Wirkverlust. Die Bildung von Anti-Drug-Antikörpern und ein sekundärer Wirkverlust kann minimiert werden, in dem diese Therapien kontinuierlich ohne Therapiepausen verabreicht werden, was aber auch bedeutet, dass diese Therapien in der Regel langfristig durchgeführt werden müssen, dies auch bei einer Erstdiagnose, da man ansonsten die Antikörperbildung induzieren könnte.^{1, 2, 26} Dies führt dazu, dass diese Therapien in der Regel über einige Jahre der klinischen Beschwerdefreiheit fortgesetzt werden. Kleine Moleküle könnten hingegen nach Eintritt einer Remission auch pausiert werden, um zu prüfen, ob wirklich eine dauerhafte immunsuppressive Therapie notwendig ist, da diese Medikamente auch nach einer Pausierung ohne Wirkverlust eingesetzt werden können.^{16, 17, 22, 27} Dies würde somit eine höhere Flexibilität in der Therapie bedeuten, da man dem Patienten	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Axel Dignaß

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
vermitteln kann, dass keine lebenslange oder längerfristige Therapie notwendig wäre. Ebenso ergibt sich auch bei möglichen Begleiterkrankungen oder operativen Eingriffen die Möglichkeit, die immunsuppressive Therapie zu pausieren, während bei einer klassischen Biologika-Therapie aufgrund der langen Wirklatenz eine längerfristige Immunsuppression bestehen bleibt, die insbesondere bei notwendigen operativen Eingriffen oder auch begleitenden Infekten berücksichtigt werden muss, da hier keine rasche Therapiebeendigung möglich ist. Selbst bei einem Auftreten von Infektionen könnte eine kurzfristige Therapiepause und Optimierung des Immunsystems erfolgen. Mit dem Medikament Tofacitinib steht bereits seit 2019 ein Pan-JAK-Inhibitor zur Therapie der Colitis ulcerosa zur Verfügung. Dieses Medikament bietet den Vorteil einer oralen Therapie mit einer schnellen Wirkung. Aufgrund eines möglicherweise erhöhten Risikos von thromboembolischen Komplikationen und kardiovaskulären Nebenwirkungen bei älteren Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Axel Dignaß

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
und einem erhöhten kardiovaskulären Risikoprofil wird dieser nicht-selektive JAK-Inhibitor nur bei ausgewählten Patienten nach Versagen der konventionellen Therapie und auch von Biologika empfohlen und auch dann erst bevorzugt eingesetzt.^{1, 2} Dies führt dazu, dass die eigentlich sinnvolle Therapie-Alternative eines JAK-Inhibitors mit einer oralen Therapiemöglichkeit und raschem Wirkbeginn für viele Patienten nicht in den differentialtherapeutischen Erwägungen frühzeitig berücksichtigt wird. Dies mag teilweise auch irrational sein, da eine erhöhte Inzidenz von kardiovaskulären Nebenwirkungen und thromboembolischen Komplikationen zumindest in den Studien zur Colitis ulcerosa nicht festgestellt werden konnte. Dennoch wird dieses Medikament nur relativ niedrig-frequent eingesetzt. Hier könnte möglicherweise durch den überwiegend JAK-1 selektiven Wirkstoff Filgotinib eine wichtige therapeutische Alternative entstehen, die unsere Behandlungsmöglichkeiten deutlich verbessern würden. Zumindest theoretisch wäre denkbar, dass sich das Nebenwirkungsprofil von Filgotinib insgesamt günstiger darstellt als für	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Axel Dignaß

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Tofacitinib, da die JAK2 und JAK3-vermittelten Immunfunktionen insgesamt geringer gehemmt werden. Dies könnte letztendlich zu einer verringerten Hemmung der antiviralen Abwehr, verminderten Wirkung auf die Erythropoese und Thrombozytenproduktion führen, sodass möglicherweise weniger hämatologische Nebenwirkungen und niedrigere Raten an Infektionen und auch Herpes zoster eintreten. Zumindest in klinischen Studien gibt es dafür erste Hinweise.^{17, 28, 29} In der Selection Studie zur Colitis ulcerosa gab es keine Signale für eine Zunahme schwerwiegender Infektionen, Herpes zoster oder opportunistischer Infektionen.¹⁷ Filgotinib stellt aufgrund der oben dargelegten Ausführungen somit sowohl für Patienten mit einem Versagen der konventionellen Therapie eine wichtige Erweiterung der Therapiemöglichkeiten dar, bei Patienten mit Versagen der konventionellen Therapie und verschiedener Biologika-Therapien ergeben sich möglicherweise aufgrund eines anderen Wirkmechanismus komplett neue Therapieoptionen, die wir den Patienten nicht vorenthalten sollten.	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Axel Dignaß

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Axel Dignaß

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)
	Anmerkung: Siehe oben Vorgeschlagene Änderung: keine	
	Anmerkung: Siehe oben Vorgeschlagene Änderung: keine	

Literaturverzeichnis

1. Kucharzik T, Koletzko S, Kannengiesser K, Dignass A. Ulcerative Colitis-Diagnostic and Therapeutic Algorithms. *Deutsches Arzteblatt international* 2020;117:564-574.
2. Kucharzik T, Dignass AU, Atreya R, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K, Kannengiesser K, Kienle P, Langhorst J, Luger A, Schreiber S, Stallmach A, Stein J, Sturm A, Teich N, Siegmund B. Aktualisierung Der Colitis ulcerosa Leitlinie 2020. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2020;58:e241-e326.
3. Dubinsky MC, Dotan I, Rubin DT, Bernauer M, Patel D, Cheung R, Modesto I, Latymer M, Keefer L. Burden of comorbid anxiety and depression in patients with inflammatory bowel disease: a systematic literature review. *Expert review of gastroenterology & hepatology* 2021;15:985-997.
4. Daperno M, Armuzzi A, Danese S, Fries W, Liguori G, Orlando A, Papi C, Principi M, Rizzello F, Viscido A, Gionchetti P. Unmet Medical Needs in the Management of Ulcerative Colitis: Results of an Italian Delphi Consensus. *Gastroenterology research and practice* 2019;2019:3108025.
5. Almario CV, Ballal ML, Chey WD, Nordstrom C, Khanna D, Spiegel BMR. Burden of Gastrointestinal Symptoms in the United States: Results of a Nationally Representative Survey of Over 71,000 Americans. *The American journal of gastroenterology* 2018;113:1701-1710.
6. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Wu JCY, Chan FKL, Sung JJY, Kaplan GG. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet* 2017;390:2769-2778.
7. Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. *The New England journal of medicine* 2011;365:1713-25.
8. Annese V, Beaugerie L, Egan L, Biancone L, Bolling C, Brandts C, Dierickx D, Dummer R, Fiorino G, Gornet JM, Higgins P, Katsanos KH, Nissen L, Pellino G, Rogler G, Scaldaferri F, Szymanska E, Eliakim R. European Evidence-based Consensus: Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. *Journal of Crohn's & colitis* 2015;9:945-65.
9. Kucharzik T, Ellul P, Greuter T, Rahier JF, Verstockt B, Abreu C, Albuquerque A, Allocca M, Esteve M, Farraye FA, Gordon H, Karmiris K, Kopylov U, Kirchgesner J, MacMahon E, Magro F, Maaser C, de Ridder L, Taxonera C, Toruner M, Tremblay L, Scharl M, Vigez N, Zabana Y, Vavricka S. ECCO Guidelines on the Prevention, Diagnosis, and Management of Infections in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's & colitis* 2021;15:879-913.
10. Gisbert JP, Marin AC, Chaparro M. The Risk of Relapse after Anti-TNF Discontinuation in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2016;111:632-47.
11. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Rutgeerts P. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-9.
12. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, Schreiber S, Byczkowski D, Li J, Kent JD, Pollack PF. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132:52-65.

13. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OO, Hanauer SB, McColm J, Bloomfield R, Sandborn WJ. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *The New England journal of medicine* 2007;357:239-50.
14. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, Van Assche G, Axler J, Kim HJ, Danese S, Fox I, Milch C, Sankoh S, Wyant T, Xu J, Parikh A. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013;369:699-710.
15. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johanns J, Adedokun OJ, Li K, Peyrin-Biroulet L, Van Assche G, Danese S, Targan S, Abreu MT, Hisamatsu T, Szapary P, Marano C. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *The New England journal of medicine* 2019;381:1201-1214.
16. Sandborn WS, D'Haens G. Efficacy and safety of oral tofacitinib as induction therapy in patients with moderate to severe ulcerative colitis: results from two phase 3 randomized controlled trials. *Gastroenterology* 2016;S157.
17. Feagan BG, Danese S, Loftus EV, Jr., Vermeire S, Schreiber S, Ritter T, Fogel R, Mehta R, Nijhawan S, Kempinski R, Filip R, Hospodarsky I, Seidler U, Seibold F, Beales ILP, Kim HJ, McNally J, Yun C, Zhao S, Liu X, Hsueh CH, Tasset C, Besuyen R, Watanabe M, Sandborn WJ, Rogler G, Hibi T, Peyrin-Biroulet L. Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2021;397:2372-2384.
18. Feagan BG, Rubin DT, Danese S, Vermeire S, Abhyankar B, Sankoh S, James A, Smyth M. Efficacy of Vedolizumab Induction and Maintenance Therapy in Patients With Ulcerative Colitis, Regardless of Prior Exposure to Tumor Necrosis Factor Antagonists. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:229-239 e5.
19. Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens G, Wolf DC, Jovanovic I, Hanauer SB, Ghosh S, Petersen A, Hua SY, Lee JH, Charles L, Chitkara D, Usiskin K, Colombel JF, Laine L, Danese S. Ozanimod as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *The New England journal of medicine* 2021;385:1280-1291.
20. Selinger CP, Andrews JM, Titman A, Norton I, Jones DB, McDonald C, Barr G, Selby W, Leong RW, Sydney IBDCSG. Long-term follow-up reveals low incidence of colorectal cancer, but frequent need for resection, among Australian patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:644-50.
21. Williet N, Sarter H, Gower-Rousseau C, Adrianjafy C, Olympie A, Buisson A, Beaugier L, Peyrin-Biroulet L. Patient-reported Outcomes in a French Nationwide Survey of Inflammatory Bowel Disease Patients. *Journal of Crohn's & colitis* 2017;11:165-174.
22. Armuzzi A, Liguori G. Quality of life in patients with moderate to severe ulcerative colitis and the impact of treatment: A narrative review. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2021;53:803-808.
23. Rubin DT, Sninsky C, Siegmund B, Sans M, Hart A, Bressler B, Bouhnik Y, Armuzzi A, Afzali A. International Perspectives on Management of Inflammatory Bowel Disease: Opinion Differences and Similarities Between Patients and Physicians From the IBD GAPPS Survey. *Inflammatory bowel diseases* 2021;27:1942-1953.
24. Armuzzi A, DiBonaventura MD, Tarallo M, Lucas J, Bluff D, Hoskin B, Bargo D, Cappelleri JC, Quirk D, Salese L. Treatment patterns among patients with moderate-to-severe ulcerative colitis in the United States and Europe. *PloS one* 2020;15:e0227914.
25. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, Bettenworth D, Sandborn WJ, Sands BE, Reinisch W, Scholmerich J, Bemelman W, Danese S, Mary JY,

- Rubin D, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L, Dotan I, Abreu MT, Dignass A. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology* 2021;160:1570-1583.
26. Esters P, Hackenberg C, Schulze H, Dignass AU. [Biologics in inflammatory bowel diseases]. *Der Internist* 2022;63:155-164.
 27. Sands BE, Armuzzi A, Marshall JK, Lindsay JO, Sandborn WJ, Danese S, Panes J, Bressler B, Colombel JF, Lawendy N, Maller E, Zhang H, Chan G, Salese L, Tsilkos K, Marren A, Su C. Efficacy and safety of tofacitinib dose de-escalation and dose escalation for patients with ulcerative colitis: results from OCTAVE Open. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2020;51:271-280.
 28. Combe B, Kivitz A, Tanaka Y, van der Heijde D, Simon JA, Baraf HSB, Kumar U, Matzkies F, Bartok B, Ye L, Guo Y, Tasset C, Sundy JS, Jahreis A, Genovese MC, Mozaffarian N, Landewe RBM, Bae SC, Keystone EC, Nash P. Filgotinib versus placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: a phase III randomised clinical trial. *Annals of the rheumatic diseases* 2021;80:848-858.
 29. Westhovens R, Rigby WFC, van der Heijde D, Ching DWT, Stohl W, Kay J, Chopra A, Bartok B, Matzkies F, Yin Z, Guo Y, Tasset C, Sundy JS, Jahreis A, Mozaffarian N, Messina OD, Landewe RB, Atsumi T, Burmester GR. Filgotinib in combination with methotrexate or as monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and limited or no prior exposure to methotrexate: the phase 3, randomised controlled FINCH 3 trial. *Annals of the rheumatic diseases* 2021.

5.6 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH

Datum	22.03.2022
Stellungnahme zu	Filgotinib (Jyseleca®) – Colitis Ulcerosa IQWiG-Berichte – Nr. 1297 (Auftrag A21-155; Version 1.0; Stand: 23.02.2022)
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH Werner-Reimers-Str. 2-4 61352 Bad Homburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 01. März 2022 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V für den Wirkstoff Filgotinib (Jyseleca®), welche durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) durchgeführt wurde. Das IQWiG bewertet Filgotinib (Jyseleca®) zur Therapie von mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis Ulcerosa bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die: 1. auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation aufweisen oder 2. auf ein Biologikum (TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen [1]. Zusammenfassend kommt das IQWiG zu dem Ergebnis, dass für erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis Ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation aufweisen, ein Zusatznutzen von Filgotinib gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien (ein TNF-α-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab) nicht belegt ist [1].	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis Ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen, ist ein Zusatznutzen von Filgotinib gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien (ein TNF-α-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab) nach Auffassung des IQWiG nicht belegt [1]. Die Lilly Deutschland GmbH (nachfolgend Lilly genannt) nimmt als forschender pharmazeutischer Unternehmer (pU) in der Indikation der Colitis Ulcerosa Stellung zur Nutzenbewertung des IQWiG zu Filgotinib.	
Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern Im Rahmen der Nutzenbewertung von Filgotinib hat das IQWiG lediglich einen medizinisch-fachlichen Berater in die Dossierbewertung eingebunden. Aus Sicht von Lilly ist die Beteiligung mehrerer medizinisch-fachlicher Beraterinnen oder Berater, wie sie auch bei der Erstellung von Leitlinien beispielsweise mittels einer Delphi-Befragung praktiziert wird, sehr zu begrüßen. Somit könnte das Risiko einer Verzerrung durch eine vereinzelte Meinung minimiert werden. Die zusätzliche Einbeziehung von mehreren medizinisch-fachlichen Beraterinnen oder Beratern aus medizinischen Fachgesellschaften und Berufsverbänden der betroffenen Arztgruppen im Rahmen der frühen Nutzenbewertung wäre sinnvoll, um ein umfangreiches Bild von Fachmeinungen in der Nutzenbewertung zu reflektieren.	Wird zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bedeutung der schnellen klinischen Remission Das IQWiG beschreibt die Position des pU, demzufolge für betroffene Patienten ein hoher therapeutischer Bedarf besteht und die Möglichkeit eines frühen Therapiewechsels erforderlich ist, um das Ziel einer schnellen klinischen Remission zu erreichen und eine langfristige, steroidfreie, klinische und endoskopische Remission zu bewahren. In der klinischen Praxis äußert sich dieser hohe therapeutische Bedarf und Relevanz eines frühen Therapiewechsels durch eine hohe Rate an unzureichendem oder fehlendem Ansprechen auf Medikamente, die bei der Behandlung der Colitis Ulcerosa zum Einsatz kommen [1]. Das primäre Therapieziel der Colitis Ulcerosa ist das schnelle Erreichen einer klinischen Remission und die Bewahrung einer langfristigen, steroidfreien, klinischen und endoskopischen Remission [2]. Damit Patienten dieses Ziel erreichen können, ist es notwendig, dass ihnen die Möglichkeit eines frühen Therapiewechsels zur Verfügung steht [3]. Zeigt sich speziell bei Patienten unter Therapie mittels TNF-α-Inhibitoren ein primäres oder sekundäres Therapieversagen, kann der Einsatz eines Biologikum eines anderen Wirkmechanismus oder eines Arzneimittels einer anderen Wirkstoffklasse sinnvoll sein [3]. Zudem ist die Geschwindigkeit des Wirkungseintritts bei Patienten mit CU mit hoher Krankheitsaktivität ein wichtiges Kriterium für die Therapieauswahl [2]. Fazit	Zur Bewertung des Zusatznutzens von Filgotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen, liegen keine geeigneten Daten zum Vergleich von Filgotinib mit der vom G-BA bestimmten zVT vor.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Deshalb ist insbesondere für Patienten mit Colitis Ulcerosa mit hoher Krankheitsaktivität die Berücksichtigung von Endpunkten mit Bezug zur klinischen und endoskopischen Remission bereits zu frühen Zeitpunkten von Relevanz. Der Einbezug der Ergebnisse dieser Endpunkte nach 10 Wochen durch den pU [4, 5] ist daher sinnvoll und die Betrachtung dieser Endpunkte kann für die Interpretation der Ergebnisse der Erhaltungsphase wichtig sein.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 25	Anmerkung: Der pharmazeutische Unternehmer (pU) gibt für Golimumab Arzneimittel- und Jahrestherapiekosten in Höhe von 11.283,61 € an [1]. Diese Arzneimittelkosten werden vom IQWiG als plausibel bewertet. Das IQWiG weist darauf hin, dass Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen, die der pU nicht berücksichtigt [1]. Für Golimumab wurde keine Spanne der Arzneimittelkosten angegeben, während für Adalimumab, Infliximab, Ustekinumab und Vedolizumab eine solche Kostenspanne angegeben wurde [1]. Zur Berechnung der Arzneimittelkosten in Modul 3, Kapitel 3.3 erläutert der pU im Rahmen der allgemeinen Vorbemerkungen, die Berücksichtigung eines möglichen erhöhten Jahresverbrauchs aufgrund von sogenannten „Dosisescalationen“ bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten in den Folgejahren der Therapie [3]. Als zweckmäßige Vergleichstherapien, für welche eine solche mögliche Dosisescalation in den Folgejahren berücksichtigt werden sollte, nennt der pU den TNF-α-Inhibitor Adalimumab, den Interleukin-Inhibitor Ustekinumab und den Integrin-Inhibitor Vedolizumab [3]. Dabei bezieht der pU sich auf die jeweiligen Fachinformationen der zweckmäßigen Vergleichstherapien, die die Möglichkeit einer	Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2022).

Stellungnehmer: Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sogenannten „Dosisescalation“ bei unzureichendem Ansprechen definieren [3]. In der Fachinformation von Golimumab wird ebenfalls die Möglichkeit genannt für Patienten, die auf die Therapie unzureichend ansprechen, die Erhaltungsdosis von 50 mg alle 4 Wochen auf eine Erhaltungsdosis von 100 mg nach 6 Wochen und anschließend alle 4 Wochen zu erhöhen [6]. Diese Möglichkeit der Dosisescalation von Golimumab in der Erhaltungstherapie der Folgejahre findet sich nicht in dem vom pU in die Berechnung der Arzneimittelkosten einbezogenen Behandlungsmodus wieder [3]. Für die zweckmäßigen Vergleichstherapien Adalimumab, Ustekinumab und Vedolizumab wird die Möglichkeit der Dosisescalation, die die Berechnung einbezogen [3]. Demzufolge würden die Arzneimittelkosten von Golimumab in der Colitis Ulcerosa unterschätzt. Vorgeschlagene Änderung: Die Möglichkeit einer Dosisescalation sollte bei der Berechnung der Arzneimittelkosten aller zweckmäßigen Vergleichstherapien berücksichtigt werden, die auf diese Anwendung in ihrer Fachinformation hinweisen. Dies umfasst neben Adalimumab, Ustekinumab und Vedolizumab, die vom pU einbezogen wurden, ebenfalls Golimumab.	

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	Pharmazeutischer Unternehmer

Literaturverzeichnis

- [1] IQWiG. IQWiG-Berichte – Nr. 1297. Filgotinib (Colitis Ulcerosa) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung, Auftrag: A21-155, Version 1.0, Stand: 23.02.2022. Online: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5302/2021-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Filgotinib_D-743.pdf
 - [2] Kucharzik T, Dignass AU, Atreya R, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis Ulcerosa–Living Guideline. Zeitschrift für Gastroenterologie. 2020;58(12):e241-e326.
 - [3] Danese S, Allez M, van Bodegraven AA, Dotan I, Gisbert JP, Hart A, et al. Unmet medical needs in ulcerative colitis: an expert group consensus. Digestive Diseases. 2019;37(4):266-83.
 - [4] Galapagos Biopharma Germany GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Filgotinib (Jyseleca®). Modul 3 A. Online: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5299/2021_12_01_Modul3_Filgotinib.pdf
 - [5] Feagan BG, Danese S, Loftus EV, Jr., Vermeire S, Schreiber S, Ritter T, et al. Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2021;397(10292):2372-84
- MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation Simponi® 50 mg Injektionslösung, Vorgefüllter Injektor/Fertigspr

5.7 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.03.2022
Stellungnahme zu	Filgotinib (Jyseleca)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.</i> <i>Hausvogteiplatz 13</i> <i>10117 Berlin</i> Dr. Andrej Rasch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. März 2022 eine Nutzenbewertung zu Filgotinib (Jyseleca) von Galapagos Biopharma Germany GmbH veröffentlicht. Filgotinib im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben. Bei der Festlegung der Vergleichstherapie unterscheidet der G-BA zwei Patientengruppen. Für (A) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation aufweisen, legt der G-BA einen TNF-a-Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab als Vergleichstherapie fest. Für (B) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF-a-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen, werden Vedolizumab oder Tofacitinib oder ein TNF-a-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Ustekinumab, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vorthherapie festgelegt.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das IQWiG sieht für beide Patientengruppen einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Ein Zusatznutzen wurde vom Hersteller nicht beansprucht.	
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar Es ist kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. 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.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	Wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

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)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Filgotinib (D-743)

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 11. April 2022
von 10:00 Uhr bis 10:31 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Galapagos Biopharma Germany GmbH:**

Herr Poker

Herr PD Dr. Orzechowski

Herr Dr. Batra

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS):**

Herr Prof. Stallmach

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Frau Dr. Kliemt

Frau Hammer

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

Herr Dr. Kudernatsch

Frau Dr. Fanter

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Frau Dr. Hagen

Frau Hohmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Frau Dr. Lehmann

Herr Söhnchen

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.:**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Guten Morgen, meine sehr verehrten Damen und Herren! Wir müssen pünktlich beginnen, weil wir heute ein anspruchsvolles Programm haben. Ich begrüße Sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses, heute ist wieder Anhörungstag. Wir beginnen mit TOP 4.1.1 Filgotinib, jetzt im Indikationsgebiet Colitis ulcerosa, also neues Anwendungsgebiet. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 23. Februar dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Galapagos Biopharma Germany GmbH, AbbVie Deutschland, Bristol-Myers Squibb, Takeda und Lilly, von den Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss wieder die Anwesenheit feststellen, weil wir ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Galapagos müssten zugeschaltet sein Herr Poker, Herr Privatdozent Dr. Orzechowski – ich sehe ihn, höre ihn aber nicht –, Herr Dr. Batra. Ich höre nichts. Alle hören, und ich höre nichts. Das ist richtig toll. Dann fängt das schon richtig gut an. – So, jetzt sind wir wieder da, alles klar. – Dann müsste zugeschaltet sein Herr Professor Stallmach von der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, Frau Dr. Kliemt und Frau Hammer für AbbVie, Herr Dr. Kudernatsch und Frau Dr. Fanter für Takeda, Frau Dr. Hagen und Frau Hohmann von Bristol, Frau Dr. Lehmann und Herr Söhnchen von Lilly und Herr Dr. Rasch vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall. Dann gebe ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, auf die wesentlichen Punkte der Dossierbewertung einzugehen, und danach machen wir unsere Frage-und-Antwort-Runde. Wer macht das für Galapagos?

Herr Poker (Galapagos): Das übernehme ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Poker, Sie haben das Wort.

Herr Poker (Galapagos): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte und die Möglichkeit, zu unserem neuen präferenziellen Januskinase-1-Inhibitor für Filgotinib in der Behandlung der mittelschweren bis schweren Colitis ulcerosa Stellung zu nehmen.

Damit Sie wissen, wer von unserer Seite an der Diskussion teilnimmt und die Fragen beantwortet, würde ich kurz meine beiden Kollegen aus der Medizin hier im Raum vorstellen. Neben mir sitzen zum einen Herr Dr. Orzechowski, Leiter Medical Affairs bei Galapagos, und Herr Dr. Batra, Medical Advisor für Filgotinib in der Gastroenterologie. Mein Name ist Hannes Poker, und ich leite den Bereich Market Access bei Galapagos.

Wir kommen nun zur Erkrankung der Colitis ulcerosa und Filgotinib als neuer Substanz in dieser Indikation. Die Colitis ulcerosa ist eine chronische entzündliche Erkrankung des Darms. Die Patienten sind bei Erkrankungsbeginn zumeist jung und oft über Jahrzehnte hinweg physisch und psychisch stark belastet, insbesondere durch den unvorhersehbaren Verlauf der Erkrankung, der durch Schübe und Phasen der Remission gekennzeichnet sein kann. Typische Symptome dieser chronischen entzündlichen Erkrankung sind mehrfach am Tag blutige schleimige Durchfälle zusammen mit krampfartigen Bauchschmerzen. Bei mittelschwerer bis schwerer Krankheitsaktivität können systemische Begleitsymptome wie Erschöpfung, Fieber, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Gewichtsverlust oder Dehydrierung auftreten. Aufgrund der anhaltenden Entzündung kann es weiterhin zu extraintestinalen Manifestationen kommen, und das Risiko für Darmkrebs ist bei anhaltender Krankheitsaktivität erhöht.

Bedingt durch die hohe Krankheitslast und den hohen Leidensdruck der Patienten ist die Lebensqualität der jungen Betroffenen deutlich eingeschränkt und eine Teilnahme am normalen Leben teilweise nur bedingt möglich. Neben den physischen Manifestationen leiden die Betroffenen daher oft unter Ängsten und Depressionen. Das schnelle Erreichen einer klinischen Remission und die Bewahrung einer langfristigen steroidfreien klinischen und endoskopischen Remission ist daher gemäß der S3-Leitlinie das primäre Behandlungsziel für alle Patienten mit Colitis ulcerosa.

Zum Erreichen dieses Behandlungsziels stehen den Betroffenen heutzutage neben konventionellen Therapien mit den Aminosalizylaten, Thiopurinen und Glukokortikosteroiden bereits mehrere Biologika zur Verfügung. Die zugelassenen Biologika umfassen TNF-alpha-Inhibitoren wie Adalimumab, den IL-12 und 23 Ustekinumab und den Integrininhibitor Vedolizumab. Mit Tofacitinib steht zudem seit 2019 ein erster Vertreter der Substanzklasse der JAK-Inhibitoren in der Behandlung der mittelschweren bis schweren Colitis ulcerosa zur Verfügung.

Herauszuheben ist, dass keine der verfügbaren Therapieoptionen allen Patienten nachhaltige Besserung verschafft. So spricht auf die TNF-alpha-Inhibitoren bereits etwa initial ein Drittel der Patienten nicht an. Insbesondere bei dieser Wirkstoffklasse ist zudem oft ein sekundärer Wegfluss zu beobachten, der über die Hälfte der Patienten im Laufe der Zeit beschrieben ist. Auch bei der Behandlung mit Vedolizumab, Ustekinumab und Tofacitinib geht man davon aus, dass über längere Zeit lediglich etwa die Hälfte der Patienten davon profitiert. Bei vielen mit Biologika behandelten Patienten kommt es zudem zum Nachlassen der Wirksamkeit, und man wirkt dem durch Dosiserhöhung oder Intervallverkürzung oder auch den Wechsel eines Präparates entgegen. Als letzte Konsequenz und bei Therapieversagen oder Unverträglichkeit gegenüber den etablierten medikamentösen Therapien bleibt bei einem anhaltenden schweren Krankheitsverlauf nur die Möglichkeit der Proktoktomie, also der kompletten Entfernung des Dickdarms. Es besteht also ein hoher therapeutischer Bedarf an weiteren effektiven Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit Colitis ulcerosa.

Mit der Zulassung von Filgotinib steht nun ein präferenzzieller JAK-1-Inhibitor zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa als Erweiterung des Therapiespektrums zur Verfügung. Filgotinib ist eine schnell wirksame und gut verträgliche Substanz, mit deren Behandlung Patienten das primäre Behandlungsziel erreichen. Unter Filgotinib erreichen gegenüber Placebo signifikant mehr Patienten die klinische Remission nach EBS im Mayo Clinic Score, zudem erreichen signifikant mehr Patienten im Vergleich zu Placebo den Endpunkt der sechs Monate steroidfreien Remission. Das ist bisher in den zulassungsbegründenden Studien der längste definierte Zeitraum für dieses wichtige Therapieziel.

Die unter der Behandlung eingetretene Verbesserung der klinischen Symptomatik und Lebensqualität bleibt auf Basis kürzlich publizierter Zwischenauswertung der laufenden Langzeitstudie über einen längeren Zeitraum erhalten. Filgotinib stellt eine sichere Therapie in der Colitis ulcerosa dar; schwerwiegende und unerwünschte Ereignisse treten im Vergleich zu Placebo mit der gleichen Häufigkeit auf. Zudem zeigen die Sicherheitsdaten aus der rheumatoiden Arthritis, dass es sich um eine gut verträgliche und sichere Therapieoption handelt.

Filgotinib hat zudem weitere Vorteile gegenüber den bisher zugelassenen Substanzen. Im Vergleich zu Biologika weist Filgotinib einen schnellen Wirkeintritt auf, der insbesondere bei Betroffenen mit hoher Krankheitsaktivität ein wichtiges Kriterium bei der Therapieauswahl ist und durch den Patienten unmittelbar wahrgenommen wird. Zudem ist kein Monitoring auf die Entwicklung von Anti-Drug-Antikörpern erforderlich. Als weiterer Unterschied zu den Biologika, die per Infusion oder subkutane Applikation verabreicht werden, kommt es durch die orale Gabe nicht zu applikationsbedingten unerwünschten Ereignissen. Im Vergleich zu dem in der Colitis zugelassen Pan-JAK-Inhibitor Tofacitinib hemmt Filgotinib präferenzziell

JAK 1. Dies kann für den Therapieerfolg eine Rolle spielen, da die JAK-Präferenzen möglicherweise mit unterschiedlichem Auftreten von unerwünschten Ereignissen assoziiert sind.

Ich komme zum Schluss. Auch wenn wir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine vergleichenden Daten vorlegen konnten, ist der medizinische Nutzen von Filgotinib für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa eindeutig vorhanden. Filgotinib ist eine orale, schnell wirksame und gut verträgliche Therapieoption mit geringem Arzneimittel-Interaktionspotenzial. Filgotinib trägt damit unmittelbar zum Erreichen des primären Therapieziels in der Behandlung von Patienten mit Colitis ulcerosa bei. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Poker, für diese Einführung. Ich würde mit einer Frage an Herrn Professor Stallmach beginnen. Herr Stallmach, Sie haben in Ihrer Stellungnahme als DGVS ausgeführt, dass Sie bei dem zur Bewertung anstehenden Wirkstoff bei Versagen konventioneller Therapien eine doch sinnvolle Erweiterung der Therapieoptionen sehen. Herr Poker hat uns gerade berichtet, welche Probleme es hier konkret trotz der unterschiedlichen Wirkstoffe, die wir haben, in der Behandlung von Patientinnen und Patienten gibt. Vielleicht könnten Sie uns sagen, was die Entscheidungskriterien bei der Auswahl der Behandlungsoptionen zur Behandlung der Colitis ulcerosa heute im real existierenden Versorgungsalltag sind, damit wir auf der Basis in die Diskussion eintreten können.

Herr Prof. Stallmach (DGVS): Ja, Herr Hecken, herzlichen Dank. Das mache ich gerne. – Wir sprechen über Patienten mit Colitis ulcerosa, das heißt über etwa 270.000 Patienten in Deutschland. In Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität, aber insbesondere in Abhängigkeit von der Krankengeschichte wird im akuten Schub die Medikation gewählt. In Abhängigkeit von der Krankengeschichte heißt: Vorbehandlung, wie zum Beispiel Vorbehandlung mit Steroiden, Erfolg der Steroidtherapie. Steroidabhängigkeit sind wichtige Parameter, um über die Medikamente zu entscheiden. Grundsätzlich ist das Bedürfnis der Patienten zu berücksichtigen. Möchten Patienten eine orale Therapie, möchten sie eine i.v.-Therapie oder eine Subkutantherapie? Für die i.v.-Therapien, für die Subkutantherapien stehen die Biologika zur Verfügung. Das, was wir alle nicht erwartet haben – die Therapie der Biologika ist mit großen Hoffnungen in die Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankung eingeführt worden –, ist der Wirkungsverlust, der bei diesen Patienten eintritt. Der Patient möchte nicht nur eine kurz wirkende Therapie, sondern bei dieser chronischen Erkrankung lange Zeit in Remission bleiben. Das heißt, er möchte eine Remission über mehrere Jahre. Das heißt, wir brauchen Therapien, die bei den Patienten über mehrere Jahre wirken, und hier haben die Biologika Defizite, sodass der Bedarf für neue Therapien besteht.

Ein weiterer wichtiger Punkt – das ist eben angesprochen worden – ist die Schnelligkeit der Wirkung. Stellen Sie sich vor, Sie haben eine Erkrankung mit einer mittleren Aktivität, drei- bis viermal pro Tag blutige Stühle. Das ist durchaus etwas, was wir auch mal zwei, drei, vier Wochen kompensieren können. Wenn Sie aber eine hohe Krankheitsaktivität haben, zehn, 15 Stuhlentleerungen, jede Nacht jede Stunde auf Toilette müssen, dann ist das eine Erkrankungsaktivität, die wir nicht akzeptieren können und bei der wir sehr schnell eine Wirkung brauchen. Gerade vor diesem Hintergrund sind die JAK-Inhibitoren von großer Bedeutung, da für diese Klasse gezeigt wurde, dass die Wirkung für die Patienten in der Regel innerhalb der ersten, spätestens innerhalb der ersten beiden Behandlungswochen einsetzt.

Ein weiterer – und das ist meine abschließende Bemerkung – Aspekt sind für junge Menschen Nebenwirkungen, Nebenwirkungen in der Langzeittherapie, und hier ist das Neoplasierisiko zu nennen, hier ist aber auch das Risiko von thromboembolischen Ereignissen von kardiovaskulären Komplikationen zu nennen, und hier scheint ein selektiver JAK-1-Inhibitor Vorteile gegenüber Pan-JAK-Inhibitoren zu haben, sodass ein günstigeres Nebenwirkungsprofil ebenfalls ein Grund ist, eine Therapie für einen Patienten auszuwählen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Stallmach. – Ich schaue in die Runde. – Frau Bickel, Kassenärztliche Bundesvereinigung, hat die nächste Frage. Bitte schön, Frau Bickel.

Frau Bickel: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage an den Kliniker. Sie sprachen eben von steroidrefraktären Verläufen. Der Gemeinsame Bundesausschuss hat zwei Patientengruppen differenziert, die Sie in der Nutzenbewertung gesehen haben, einmal die Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, das war die eine Patientengruppe, und dann die, die auf ein Biologikum oder JAK-Inhibitor unzureichend angesprochen haben; das war die Gruppe 2. Ist diese Patientengruppenaufteilung (akustisch unverständlich, Tonstörung) mit steroidrefraktärem Verlauf? Das ist die Frage, die ich an die Kliniker habe. – Danach habe ich noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Herr Professor Stallmach.

Herr Prof. Stallmach (DGVS): Frau Bickel, wenn Sie Patienten mit einem akuten Schub einer Colitis ulcerosa mit Steroiden behandeln – das ist heutzutage immer noch die Erstlinientherapie –, können Sie drei Situationen unterscheiden: Die erste Situation ist: Der Patient kommt unter dieser Therapie schnell in eine Remission. Dann ist das Behandlungsziel erreicht. Das trifft bei etwa 50 bis 60 Prozent der Patienten zu. Die zweite Situation ist: Der Patient kommt in eine Remission, Sie können aber die Steroide nicht absetzen, und dann kumulieren die Nebenwirkungen in der Langzeittherapie, das heißt, dieser Patient braucht ein anderes remissionserhaltendes Therapieprinzip. Das sind etwa 20 bis 30 Prozent der Fälle. Dann gibt es eine kleinere Gruppe von Patienten, die steroidrefraktär sind. Das sind meist Patienten, die hospitalisiert werden, die trotz hoher Steroidgaben keine klinische Besserung zeigen. Vor dem Hintergrund der hohen Krankheitsaktivität besteht hier ein Bedarf für schnell einsetzende neue Therapeutika. – Ich hoffe, das beantwortet Ihre Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel.

Frau Bickel: Darf ich dazu eine Nachfrage stellen? – Aber die Patientengruppen, die der G-BA so differenziert hat, das ist so in Ordnung, oder muss man da noch weitere – Ich fand die Leitlinie nicht ganz so einfach zu lesen, sagen wir es mal so.

Herr Prof. Stallmach (DGVS): Die Leitlinie ist nicht so einfach zu lesen, weil die Behandlung der Patienten nicht so ganz einfach ist und weil die Leitlinie auch viel zu lang ist. Die Gruppe der Steroidabhängigen, Steroidrefraktären ist eine Gruppe, und die zweite Gruppe, die Sie ansprechen, das sind die Patienten, bei denen zum Beispiel ein Biologikum eingesetzt wird – TNF-Antikörper zum Beispiel. Wir wissen aus der klinischen Praxis, aber auch aus der Literatur, dass es bei diesen Patienten häufig innerhalb der ersten zwölf Monate – häufig heißt 50 Prozent –, also bei jedem zweiten Patienten zu einem Wirkungsverlust kommt, sodass hier der Bedarf für neue, weitere Therapien besteht, sodass wir insgesamt für diese Patienten ein möglichst breites Spektrum unterschiedlicher Therapeutika zur Verfügung haben. Hier stellen die JAK-Inhibitoren eine ganz wichtige Innovation dar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Vielen Dank. – Ich habe noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe jetzt Frau Kunz, dann sind Sie wieder an der Reihe, Frau Bickel. Okay. – Frau Kunz, GKV-SV.

Frau Dr. Kunz: Vielen Dank. – Ich habe auch eine Frage an den Kliniker bezüglich des Stellenwertes von Tofacitinib im Hinblick auf die eingeschränkte oder veränderte Fachinformation aufgrund von Sicherheitsbedenken. Können Sie dazu ausführen, welchen Stellenwert Tofacitinib im Rahmen der Biologika hat?

Herr Prof. Stallmach (DGVS): Vielen Dank für die Frage. – Tofacitinib ist mit sehr viel Enthusiasmus in die Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankung eingeführt

worden. Man hat gesehen, dass die Patienten in der Praxis auf diese Therapie sehr schnell ansprechen. Wir behandeln nicht nur junge Patienten, wir behandeln auch zunehmend ältere Menschen, also Menschen über 50, 60 Jahre. Es hat sich gezeigt, dass unter diesem Pan-JAK-Inhibitor kardiovaskuläre Komplikationen, thrombembolische Komplikationen, aber auch das Neoplasierisiko erhöht sind, was zu entsprechenden Warnungen durch die FDA, die EMA, aber auch durch Rote-Hand-Briefe geführt hat. Diese haben Ärzte, Ärztinnen, aber auch Patienten sehr verunsichert, sodass das Tofacitinib in der Therapie aufgrund der Langzeitnebenwirkung eher die Bedeutung einer Reservemedikation bekommen hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Kunz, ist Ihre Frage beantwortet? Die EMA hat noch nicht abschließend über diesen Klasseneffekt entschieden. Doch, hat sie? Okay. – Frau Kunz.

Frau Dr. Kunz: Vielen Dank. – Darf ich noch einmal kurz nachfragen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Frau Dr. Kunz: Sie haben gesagt, das hat den Stellenwert eines Reservetherapeutikums. Das ist jetzt tatsächlich so. Das war auch eine Ausführung eines Stellungnehmers. Ich wollte jetzt nachfragen, weil das nicht so ganz klar ist, wie auch gesagt wird: Es gibt viele Patienten, denen die Therapieoptionen fehlen. Ich wollte noch mal ganz konkret nachfragen: Hat das jetzt reell den Stellenwert eines Reservetherapeutikums?

Herr Prof. Stallmach (DGVS): Frau Kunz, es hängt ein wenig davon ab, wie Sie den Begriff „Reserve“ verstehen. Wenn wir vier oder fünf verschiedene Medikamente zur Therapie einer Colitis ulcerosa haben, müssen wir mit etwas anfangen. Bewährt und Standard in der Therapie der Colitis ulcerosa ist der Einsatz der Biologika, der TNF-Antikörper von Vedolizumab oder Ustekinumab. Das Problem ist aber, dass diese Therapie häufig bei den Patienten wegen Nebenwirkungen, Unwirksamkeit beendet werden muss. Dann sind Sie in der Situation, etwas Neues machen zu müssen, und dann greifen Sie zu einem Reservemedikament. Sie können das auch als ein Medikament der zweiten Wahl bezeichnen. Das Problem ist aber, dass sehr viele Patienten, die mit Biologika behandelt werden, in diese Situation kommen und die Standardtherapie mit Biologika leider nicht, anders, als wir das erwartet haben, das Langzeitproblem Colitis ulcerosa löst, sondern das ist eine Therapie auf Zeit – bei einigen Patienten weniger als ein Jahr, bei anderen Patienten durchaus zwei oder drei Jahre. Aber wenn Sie 25 Jahre alt sind, und Sie haben Medikamente, die zwei Jahre wirken, dann können Sie bei fünf Medikamenten ausrechnen, was Sie machen, wenn Sie 35 sind. Vielleicht ist der Begriff „Reservemedikament“ nicht korrekt, weil er suggeriert, dass es nur in Ausnahmesituationen eingesetzt wird. Vielleicht ist der Begriff des Medikamentes der zweiten oder dritten Wahl, die aber zwangsläufig kommt, ein besserer.

Frau Dr. Kunz: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frage beantwortet, Frau Kunz?

Frau Dr. Kunz: Ja, vielen Dank, das war noch mal sehr wichtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Vielen Dank. – Jetzt noch mal rückfragend zu dieser Antwort: Das heißt also, wir haben in der Patientengruppe 1 das Tofacitinib bislang noch bestimmt. Das würden Sie aber primär in der Patientengruppe 2 sehen, das heißt, die Patienten, die schon ein Biologikum bekommen haben, dass man die dann auch auf Tofacitinib umstellt? Habe ich das richtig verstanden? Oder umstellen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Stallmach.

Herr Prof. Stallmach (DGVS): Also, es gab Situationen, in denen das Tofacitinib tatsächlich nach Versagen der Standardtherapie eingesetzt wurde. Denken Sie zum Beispiel an Patienten,

die in einer größeren räumlichen Entfernung zu ihrer Behandlungseinheit wohnen, die nicht regelmäßig Zugang zu i.v.- oder Subkutanapplikationen haben. Aufgrund der Nebenwirkung unter dem Tofacitinib ist das Tofacitinib in dieser Situation steroidabhängig, steroidrefraktär eher in den Hintergrund gerückt und wird bei Patienten eingesetzt, bei denen die Biologika nicht mehr wirken. Das hat aber etwas mit dem schon diskutierten Nebenwirkungsprofil zu tun, weil es bei Patienten, aber auch bei Behandlern Ängste auslösen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Stallmach. – Frau Bickel, ist die Frage beantwortet?

Frau Bickel: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Kunz, GKV-SV. – Frau Kunz.

Frau Dr. Kunz: Ich habe noch eine Frage bezüglich der Patientenzahlen an den pharmazeutischen Unternehmer oder auch an das IQWiG. Es gibt eine Diskrepanz bezüglich der Patientengruppen hier in dem Beschluss oder in der Nutzenbewertung von Filgotinib. Auch im Dossier wurde ein Verhältnis von 50 : 50 der Patientengruppen innerhalb angegeben, und in der zurückliegenden Nutzenbewertung von Tofacitinib wurde ein Verhältnis von 66 : 34 bestimmt und auch beschlossen. Ich wollte den pharmazeutischen Unternehmer fragen, worin sich dieser Unterschied begründet, dass das Verhältnis der Patientenzahlen jetzt 50/50 beträgt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer ist dazu sprechfähig? – Herr Poker, bitte.

Herr Poker (Galapagos): Das liegt an der unterschiedlichen Herangehensweise. Wir haben die Patientenpopulation im letzten Schritt über Literaturdaten abgeleitet, und Tofacitinib wurde im Dossier über eine Kassendatenanalyse durchgeführt. Diese lag uns leider nicht vor, sodass wir das aus den Literaturdaten abgeleitet haben. Da gibt es natürlich eine Unsicherheit; das wissen wir auch. Aber es war der einzige Weg, da wir keine Einsicht in die Kassendatenanalyse hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Kunz, ist die Frage beantwortet?

Frau Dr. Kunz: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann habe ich Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer bezüglich des Sicherheitsprofils von Filgotinib. Ist Filgotinib in das PRAC-Verfahren einbezogen worden? Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen.

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

Herr Poker (Galapagos): Also, da würde ich kurz antworten: Das PRAC-Verfahren umschließt alle JAK-Inhibitoren und ist aktuell noch laufend, sodass wir dazu noch keine Aussage treffen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Das ist unabhängig von der Indikation, ja? Das PRAC-Verfahren läuft unabhängig von der Indikation?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Poker.

Herr Poker (Galapagos): Das müsste unabhängig von der Indikation sein. Das können wir gerne noch mal prüfen, aber das müsste meines Wissens unabhängig sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also, ich habe hier aus der Geschäftsstelle schon mal Nicken gesehen. Nein? Wer war das? – Herr Orzechowski, Sie haben genickt.

Herr PD Dr. Orzechowski (Galapagos): Herr Hecken, jedes Artikel-20-Verfahren ist nach unserer Information unabhängig von der Indikation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Also mit Vorbehalt, aber nach Ihrer Information, okay. Es spricht auch alles dafür. – Weitere Fragen, bitte! – Keine mehr. Nein, ich sehe keine Fragen. Dann würde ich Ihnen, Herr Poker, die Gelegenheit geben, kurz zu resümieren, und danach können wir diese Anhörung beenden.

Herr Poker (Galapagos): Vielen Dank für die Diskussion und die Möglichkeit, zu Filgotinib noch einmal Stellung zu nehmen. Es wurde ausgeführt, dass der Bedarf nach weiteren wirksamen sicheren Therapeutika sehr hoch ist. Wir haben auch gehört, dass ein wesentlicher Teil der Patienten nach der Zeit einen Wirkverlust oder ein Nichtansprechen auf die bestehenden medikamentösen Therapien erleidet, sodass der präferenzielle Januskinase-Inhibitor Filgotinib eine sinnvolle Erweiterung des Therapiespektrums der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa darstellt. Mit Filgotinib steht den Patienten eine schnell wirksame und gut verträgliche Therapiealternative zur Verfügung, die oral eingenommen werden kann, keinen Wirkverlust auf Anti-Drug-Antikörper aufweist und ein geringes Potenzial für Arzneimittelinteraktionen hat. Auch wenn keine vergleichenden Daten gegen eine zweckmäßige Vergleichstherapie vorgelegt wurden, zeigen die Daten der Zulassungsstudie, dass der medizinische Nutzen von Filgotinib als schnell wirksame und gut verträgliche Therapieoption für Patienten eindeutig vorhanden ist. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Poker, herzlichen Dank an Frau Bickel, Frau Kunz für die Fragen und Herrn Professor Stallmach für die Antworten. Wir werden uns noch einmal mit den Patientenzahlen auseinandersetzen müssen, das auf alle Fälle und das, was hier besprochen worden ist, selbstverständlich in unsere abschließende Bewertung einbeziehen. Ich bedanke mich, wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag. Diese Anhörung ist beendet, und wir machen in exakt 14 Minuten mit Psoriasis Arthritis weiter. Bis dahin unterbreche ich die Sitzung.

Schluss der Anhörung: 10:31 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**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-
medizinischen Fachgesellschaften und der
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
(AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2020-B-222 Filgotininb

Stand: November 2020

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien der Verfo

Filgotinib

Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven 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 Verordnungsausschluss 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
- E. coli Stamm Nissle 1917 (Mutaflor®) gem. Anlage I d. AM-RL (Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht)), Ziffer 16: „E. 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)
- Tofacitinib (Beschluss vom 21.02.2019)

Verfahren nach § 35 Abs.1 SGB V:

- Arzneimittel-Richtlinie/Anlage IX: Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Infliximab, Gruppe 1, in Stufe 1 nach § 35 Abs. 1 SGB V (Beschluss vom 17.11.2017)

	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: Bindegewebsmassage, 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.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>
II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet
Zu prüfendes Arzneimittel:	
Filgotinib Jyseleca®	<u>Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung:</u> Jyseleca® ist indiziert zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU) bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einer konventionellen Therapie oder einem 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. [Stand FI: September 2019]
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. [Stand FI: November 2019]
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. [Stand FI: Feb 19]
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 (TNFα)-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. [Stand FI: Feb 19]
JAK-Inhibitor	
Tofacitinib L04AA29 Xelanz®	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.

	[Stand FI: Januar 2020]
Interleukin-Inhibitor	
Ustekinumab L04AC05. Stelara®	STELARA ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen. [Stand FI: Februar 2020]
5- 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. [Stand FI: Jan 19]
Sulfasalazin A07EC01 Colo-Pleon® Tabl.	Akutbehandlung und Rezidivprophylaxe der Colitis ulcerosa [...] [Stand FI: März 16]
Olsalazin A07EC03 Dipentum® Tabl.	Leichte und mittelschwere Schübe der akuten Colitis ulcerosa. Rezidivprophylaxe der Colitis ulcerosa. [...][Stand FI: Sept 14]
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) [Stand FI: Juni 18]
Kortikosteroide	
Budesonid A07EA06 Generisch	(topisch) Akutbehandlung der Colitis ulcerosa, die auf das Rektum und das Colon sigmoideum beschränkt ist. [Stand FI: Mai 17]

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. [Stand FI: Feb 18]
Hydrocortison- acetat Colifoam® H02AB09 Rektalschaum	(topisch) Entzündliche Erkrankungen im unteren Dickdarmbereich wie Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn und Proktosigmoiditis. [Stand FI: Dez 17]
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	Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glukokortikoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad zum Beispiel: [...] Magen-Darm-Erkrankungen: – Colitis ulcerosa,

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

Abteilung Fachberatung Medizin

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

und

Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich- medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang:

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 3. August 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis 11

1 Indikation 13

2 Systematische Recherche 13

3 Ergebnisse 14

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte 14

3.2 Cochrane Reviews 17

3.3 Systematische Reviews 28

3.4 Leitlinien 49

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie 67

Referenzen 69

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	The Association of the Scientific Medical Societies in Germany (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften)
5-ASA	5-aminosalicylic acid
6-MP	6-mercaptopurine
ADA	Adalimumab
AE	Adverse events
AZA	azathioprine
CD	Crohn's disease
CI	Confidence interval
CsA	cyclosporine
CU	Colitis ulcerosa
G-BA	Federal Joint Committee (Gemeinsamer Bundesausschuss)
GIN	Guidelines International Network
GOL	Golimumab
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard ratio
HRQL	Health related quality of life
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
INF	Infliximab
IQWiG	Institute for Quality and Efficiency in Healthcare (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)
IS	immunosuppressant
IV	intravenous
LoE	Level of Evidence
MS-IBD	moderate to severe inflammatory bowel disease
MTX	methotrexate
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds ratio
SASP	salazosulfapyridine

SF	Steroid-free
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
Tac	tacrolimus
TNF	Tumornekrosefaktor
TRIP	Turn Research into Practice Database
VEDO	Vedolizumab
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Indikation lt. Anwendungsgebiet: zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU) bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einer konventionellen Therapie oder einem Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

Indikation für die Synopse: für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Colitis ulcerosa durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 03.04.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, 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.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 1181 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 35 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2015 [11].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 08.01.2015 – Vedolizumab.

Anwendungsgebiet

(...) Colitis ulcerosa

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 (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen

Zweckmäßige Vergleichstherapie

a) 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.

- Ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab)

b) Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

- 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)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

a) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Adalimumab: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Adalimumab: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2017 [10].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX - Festbetragsgruppenbildung; Infliximab, Gruppe 1, in Stufe 1 nach § 35 Abs. 1 SGB V vom 17. November 2017.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Vom 17. November 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. November 2017 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 7. Dezember 2017 (BAnz AT 04.01.2018 B6), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie wird folgende Festbetragsgruppe „Infliximab, Gruppe 1“ in Stufe 1 eingefügt:

„Stufe:	1
Wirkstoff:	Infliximab
Festbetragsgruppe Nr.:	1
Status:	verschreibungspflichtig
Gruppenbeschreibung:	parenterale Darreichungsformen
Darreichungsformen:	Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung“

- II. Die Änderung der Richtlinie tritt nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

G-BA, 2018 [13].

Richtlinie über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Heilmittel-Richtlinie/HeilM-RL); Zweiter Teil - Zuordnung der Heilmittel zur Indikation (Heilmittelkatalog); zuletzt geändert am 21. September 2017.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

4 Sonstige Erkrankungen

Indikation		Ziel der Physikalischen Therapie	Heilmittelverordnung im Regelfall	
Diagnosengruppe	Leitsymptomatik: Funktionelle/strukturelle Schädigung		A. vorrangige Heilmittel B. optionale Heilmittel C. ergänzende Heilmittel D. standardisierte Heilmittelkombinationen	Verordnungsmengen je Diagnose weitere Hinweise
SO1 Störung der Dickdarmfunktion z. B. - neurogene Darmlähmungen bei ZNS-Erkrankungen/ Rückenmarkserkrankungen - Colon irritabile - Colitis ulcerosa - M. Crohn - Megakolon	a vorübergehende oder dauerhafte chronische Schädigung der intestinalen Funktion mit Schmerzen, Durchfall, Obstipation oder Flatulenz	Besserung des Stoffwechsels Regulierung der Darmmotilität	A. CM/BGM C. Wärmerotherapie	Erst-VO: • bis zu 6x/VO Folge-VO: • bis zu 6x/VO Gesamtverordnungsmenge des Regelfalls: • bis zu 12 Einheiten Frequenzempfehlung: • mind. 2x wöchentlich

G-BA, 2019 [12].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 21.02.2019 - Tofacitinib (neues Anwendungsgebiet: Colitis Ulcerosa)

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.

Zweckmäßige 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.

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

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)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

a) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2019 [9].

Arzneimittel-Richtlinie: Anlage III; Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse von sonstigen Produkten; zuletzt geändert am 15. Februar 2019

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

22. Darmflora-Regulantien, einschließlich Stoffwechselprodukte, Zellen, Zellteile und Hydrolysate von bakteriellen Mikroorganismen enthaltende Präparate	Verordnungsausschluss aufgrund von Rechtsverordnung für die in Anlage 2 unter Nummer 2 genannten Stoffgemische, Enzyme und andere Zubereitungen aus Naturstoffen. [2]
- ausgenommen <i>E. coli</i> Stamm Nissle 1917 nur zur Behandlung der Colitis ulcerosa in der Remissionsphase bei Unverträglichkeit von Mesalazin.	Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [4]

3.2 Cochrane Reviews

Davies SC et al., 2020 [7].

Oral Janus kinase inhibitors for maintenance of remission in ulcerative colitis.

Fragestellung

The primary objective was to assess the efficacy and safety of oral JAK inhibitors for the maintenance of remission in participants with quiescent UC.

Methodik

Population:

- Participants of all ages with quiescent UC, as defined by a combination of clinical, endoscopic, radiographic or histological criteria, were considered for inclusion.

Intervention:

- JAK inhibitor

Komparator:

- placebo or an active comparator

Endpunkte:

- the proportion of participants who failed to maintain clinical remission (as defined by the included studies).
- proportion of participants who failed to maintain clinical response (as defined by the included studies)
- the proportion of participants who failed to maintain endoscopic remission (as defined by the included studies)
- the proportion of participants who failed to maintain endoscopic response (as defined by the included studies)
- disease-specific quality of life, adverse events (AEs), serious adverse events (SAEs), and withdrawal due to AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- We searched the following databases from inception to 20 September 2019: MEDLINE, Embase, CENTRAL, and the Cochrane IBD Group Specialized Register, WHO trials registry and clinicaltrials.gov. References and conference abstracts were searched to identify additional studies.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

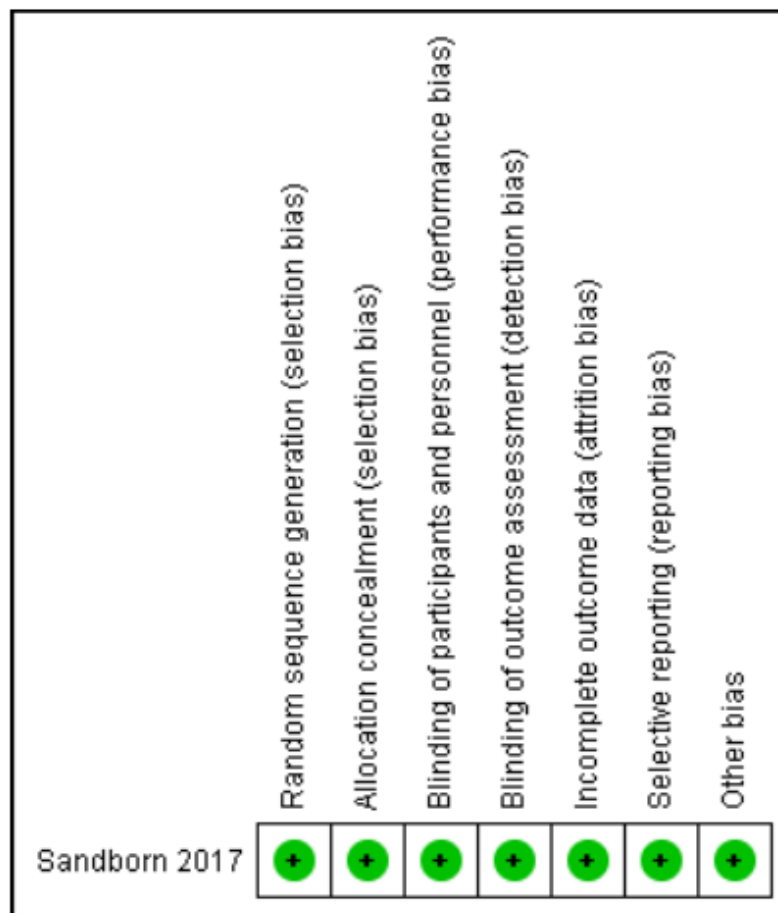
Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 1 study

Qualität der Studien:

Figure 2. 'Risk of bias' summary: review authors' judgements about each 'Risk of bias' item for each included study.



Studienergebnisse:

- One RCT (593 participants) including patients with moderately to severely active UC met the inclusion criteria. Patients were randomly assigned in a 1:1:1 ratio to receive maintenance therapy with tofacitinib at 5 mg twice daily, 10 mg twice daily or placebo for 52 weeks. The primary endpoint was remission at 52 weeks and the secondary endpoints included mucosal healing at 52 weeks, sustained remission at 24 and 52 weeks and glucocorticosteroid-free remission. This study was rated as low risk of bias. The study reported on most of the prespecified primary and secondary outcomes for this review including clinical remission, clinical response, endoscopic remission, AEs, SAEs and withdrawal due to AEs. However, the included study did not report on endoscopic response or disease-specific quality of life.
- Sixty-three per cent (247/395) of tofacitinib participants failed to maintain clinical remission at 52 weeks compared to 89% (176/198) of placebo participants (RR 0.70, 95% CI 0.64 to 0.77; high-certainty evidence). Forty-three per cent (171/395) of tofacitinib participants failed to maintain clinical response at 52 weeks compared to 80% (158/198) of placebo participants (RR 0.54, 95% CI 0.48 to 0.62; high-certainty evidence). Eighty-four per cent (333/395) of tofacitinib participants failed to maintain endoscopic remission at 52 weeks compared to 96% (190/198) of placebo participants (RR 0.88, 95% CI 0.83 to 0.92; high-certainty evidence).
- AEs were reported in 76% (299/394) of tofacitinib participants compared with 75% (149/198) of placebo participants (RR 1.01, 95% CI 0.92 to 1.11; high-certainty evidence). Commonly reported AEs included worsening UC, nasopharyngitis, arthralgia (joint pain) and headache. SAEs were reported in 5% (21/394) of tofacitinib participants compared with 7% (13/198) of

placebo participants (RR 0.81, 95% CI 0.42 to 1.59; low-certainty evidence). SAEs included non-melanoma skin cancers, cardiovascular events, cancer other than non-melanoma skin cancer, Bowen's disease, skin papilloma and uterine leiomyoma (a tumour in the uterus). There was a higher proportion of participants who withdrew due to an AE in the placebo group compared to the tofacitinib group. Nine per cent (37/394) of participants taking tofacitinib withdrew due to an AE compared to 19% (37/198) of participants taking placebo (RR 0.50, 95% CI 0.33 to 0.77; moderate-certainty evidence). The most common reason for withdrawal due to an AE was worsening UC. The included study did not report on endoscopic response or on mean disease-specific quality of life scores.

Anmerkung/Fazit der Autoren

High-certainty evidence suggests that tofacitinib is superior to placebo for maintenance of clinical and endoscopic remission at 52 weeks in participants with moderate-to-severe UC in remission. The optimal dose of tofacitinib for maintenance therapy is unknown. High-certainty evidence suggests that there is no increased risk of AEs with tofacitinib compared to placebo. However, we are uncertain about the effect of tofacitinib on SAEs due to the low number of events. Further studies are required to look at the long-term effectiveness and safety of using tofacitinib and other oral JAK inhibitors as maintenance therapy in participants with moderate-to-severe UC in remission.

Timmer A et al., 2016 [31].

Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis.

Fragestellung

To assess the effectiveness and safety of azathioprine and 6-mercaptopurine for maintaining remission of ulcerative colitis.

Methodik

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

Intervention:

- azathioprine or 6-mercaptopurine

Komparator:

- placebo or standard maintenance therapy (e.g. mesalazine)

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)
- 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

Recherche/Suchzeitraum:

- The MEDLINE, EMBASE and Cochrane Library databases were searched from inception to 30 July 2015.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool /GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Seven studies including 302 patients with ulcerative colitis were included in the review

Qualität der Studien:

- The risk of bias was high in three of the studies due to lack of blinding (see additional information in the results section)

Studienergebnisse:

- Azathioprine was shown to be significantly superior to placebo for maintenance of remission. 44% (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 to mesalazine, 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).
- 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.

Anmerkung/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).

LeBlanc K et al., 2015 [18].

The impact of biological interventions for ulcerative colitis on health-related quality of life.

Fragestellung

To assess the impact of biologic therapy on the HRQL of UC patients.

MethodikPopulation:

- Adult patients with UC (active or quiescent) defined by a combination of clinical, radiographic, endoscopic and histological criteria were considered for inclusion.

Intervention/Komparator

- biologics for active or quiescent UC (including but are not limited to infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab, vedolizumab, natalizumab, interferon alpha and rituximab)

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

Recherche/Suchzeitraum:

- in Medline, Embase, CENTRAL, DDW abstracts of randomized controlled and controlled clinical trials up to 09/2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool; GRADE for assessing the overall quality of evidence for primary and secondary outcomes

ErgebnisseAnzahl eingeschlossener Studien:

- 9
 - o Included studies
 - o interferon- β -1a: 1 trial (Pena-Rossi 2008),
 - o rituximab: 1 trial (Leiper 2011),
 - o infliximab: 2 studies (Probert 2003; Rutgeerts 2005),
 - o adalimumab: 3 trials (Reinisch 2011; Sandborn 2012; Suzuki 2014),
 - o golimumab: 1 trial (Sandborn 2014),
 - o vedolizumab: 1 study (Feagan 2013)

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

- Interferon- β -1a versus placebo: nicht relevant
- Rituximab versus placebo: nicht relevant
- Infliximab versus placebo: superiority of IFX
 - o 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
 - o 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
 - o 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
 - o 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
 - o 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
 - o 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
 - o 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
 - o 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
 - o 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
 - o 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: MD4.80, 95%CI 2.33 to 7.27, moderate quality

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

Anmerkung/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 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.

Kommentare zum Review

- See also: Pachos et al., 2018 [27]

Wang Y et al., 2016 [33].

Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis.

Fragestellung

- The primary objectives were to assess the efficacy, dose-responsiveness and safety of oral 5-ASA compared to placebo, SASP, or 5-ASA comparators for maintenance of remission in quiescent ulcerative colitis.
- A secondary objective was to compare the efficacy and safety of once daily dosing of oral 5-ASA with conventional (two or three times daily) dosing regimens.

Methodik

Population:

- Patients of any age with mild-to-moderate ulcerative colitis

Intervention:

- oral 5-ASA

Komparator:

- placebo, SASP or other formulations of 5-ASA

Endpunkte:

- endoscopic or clinical relapse, or early withdrawal

Recherche/Suchzeitraum:

- inception to 9 July 2015 was performed using MEDLINE, EMBASE and the Cochrane Library

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Forty-one studies (8928 patients)

Qualität der Studien:

- The majority of included studies were rated as low risk of bias.
- Ten studies were rated at high risk of bias. Seven of these studies were single-blind and three studies were open-label.
- However, two open-label studies and four of the single-blind studies utilized investigator performed endoscopy as an endpoint, which may protect against bias.
- A GRADE analysis indicated that the overall quality of the evidence for the primary outcome for the placebo and SASP-controlled studies was high.

Studienergebnisse:

- 5-ASA was significantly superior to placebo for maintenance of clinical or endoscopic remission.
- Forty-one per cent of 5-ASA patients relapsed compared to 58% of placebo patients (7 studies, 1298 patients; RR 0.69, 95% CI 0.62 to 0.77).
- There was a trend towards greater efficacy with higher doses of 5-ASA with a statistically significant benefit for the 1 to 1.9 g/day (RR 0.65; 95%CI 0.56 to 0.76) and the > 2 g/day subgroups (RR 0.73, 95% CI 0.60 to 0.89). SASP was significantly superior to 5-ASA for maintenance of remission.
- Forty-eight per cent of 5-ASA patients relapsed compared to 43% of SASP patients (12 studies, 1655 patients; RR 1.14, 95%CI 1.03 to 1.27).
- Forty-four per cent of patients in the 5-ASA group relapsed compared to 41% of patients in the 5-ASA comparator group (6 studies, 707 patients; RR 1.08, 95% CI 0.91 to 1.28).
- A pooled analysis of two studies showed no statistically significant difference in efficacy between Balsalazide 6 g and 3 g/day. Twenty-three per cent of patients in the 6 g/day group relapsed compared to 33% of patients in the 3 g/day group (216 patients; RR 0.76; 95% CI 0.45 to 2.79).
- One study found Balsalazide 4 g to be superior to 2 g/day. Thirty-seven per cent of patients in the 4 g/day Balsalazide group relapsed compared to 55% of patients in the 2 g/day group (133 patients; RR 0.66; 95% CI 0.45 to 0.97).
- One study found a statistically significant difference between Salofalk granules 3 g and 1.5 g/day. Twenty-five per cent of patients in the Salofalk 3 g/day group relapsed compared to 39% of patients in the 1.5 g/day group (429 patients; RR 0.65; 95% CI 0.49 to 0.86).
- Common adverse events included flatulence, abdominal pain, nausea, diarrhea, headache, dyspepsia, and nasopharyngitis. There were no statistically significant differences in the incidence of adverse events between 5-ASA and placebo, 5-ASA and SASP, once daily and conventionally dosed 5-ASA, 5-ASA and comparator 5-ASA formulations and 5-ASA dose ranging studies.

- The trials that compared 5-ASA and SASP may have been biased in favour of SASP because most trials enrolled patients known to be tolerant to SASP which may have minimized SASP-related adverse events.

Anmerkung/Fazit der Autoren

5-ASA was superior to placebo for maintenance therapy in ulcerative colitis. However, 5-ASA had a statistically significant therapeutic inferiority relative to SASP. Oral 5-ASA administered once daily is as effective and safe as conventional dosing for maintenance of remission in quiescent ulcerative colitis. There does not appear to be any difference in efficacy or safety between the various formulations of 5-ASA. Patients with extensive ulcerative colitis or with frequent relapses may benefit from a higher dose of maintenance therapy. High dose therapy appears to be as safe as low dose and is not associated with a higher incidence of adverse events.

Kommentare zum Review

- Mixed Population: No subgroup analyses regarding severity of the disease

Wang Y et al., 2016 [32].

Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis.

Fragestellung

The primary objectives were to assess the efficacy, dose-responsiveness and safety of oral 5-ASA compared to placebo, SASP, or 5-ASA comparators for induction of remission in active ulcerative colitis. A secondary objective of this systematic review was to compare the efficacy and safety of once daily dosing of oral 5-ASA with conventional (two or three times daily) dosing regimens.

Methodik

Population:

- Adult patients (> 18 years) with active mild-to-moderate ulcerative colitis.

Intervention:

- oral 5-ASA therapy

Komparator:

- placebo, SASP or other formulations of 5-ASA

Endpunkte:

- endoscopic, global or clinical measures of improvement or complete remission

Recherche/Suchzeitraum:

- Inception to July 9, 2015 using MEDLINE, EMBASE and the Cochrane Library

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Fifty-three studies (8548 patients)

Qualität der Studien:

- The majority of included studies were rated as low risk of bias.

Studienergebnisse:

- 5-ASA was significantly superior to placebo with regard to all measured outcome variables. Seventy-one per cent of 5-ASA patients failed to enter clinical remission compared to 83% of placebo patients (RR 0.86, 95% CI 0.82 to 0.89). A dose-response trend for 5-ASA was also observed.
- No statistically significant differences in efficacy were found between 5-ASA and SASP. Fifty-four per cent of 5-ASA patients failed to enter remission compared to 58% of SASP patients.
- There does not appear to be any difference in efficacy among the various 5-ASA formulations. Fifty per cent of patients in the 5-ASA group failed to enter remission compared to 52% of patients in the 5-ASA comparator group.
- A pooled analysis of 3 studies (n = 1459 patients) studies found no statistically significant difference in clinical improvement between Asacol 4.8 g/day and 2.4 g/day used for the treatment of moderately active ulcerative colitis. Thirty-seven per cent of patients in the 4.8 g/day group failed to improve clinically compared to 41% of patients in the 2.4 g/day group.
- Subgroup analysis indicated that patients with moderate disease may benefit from the higher dose of 4.8 g/day.
- One study compared (n= 123 patients) Pentasa 4 g/day to 2.25 g/day in patients with moderate disease. Twenty-five per cent of patients in the 4 g/day group failed to improve clinically compared to 57% of patients in the 2.25 g/day group.
- A pooled analysis of two studies comparing MMX mesalamine 4.8 g/day to 2.4 g/day found no statistically significant difference in efficacy.
- There were no statistically significant differences in the incidence of adverse events between 5-ASA and placebo, once daily and conventionally dosed 5-ASA, 5-ASA and comparator 5-ASA formulation and 5-ASA dose ranging (high dose versus low dose) studies.
- Common adverse events included flatulence, abdominal pain, nausea, diarrhea, headache and worsening ulcerative colitis. SASP was not as well tolerated as 5-ASA. Twenty-nine percent of SASP patients experienced an adverse event compared to 15% of 5-ASA patients (RR 0.48, 95% CI 0.37 to 0.63).

Anmerkung/Fazit der Autoren

5-ASA was superior to placebo and no more effective than SASP. Considering their relative costs, a clinical advantage to using oral 5-ASA in place of SASP appears unlikely. 5-ASA dosed once daily appears to be as efficacious and safe as conventionally dosed 5-ASA. Adherence does not appear to be enhanced by once daily dosing in the clinical trial setting. It is unknown if once daily dosing of 5-ASA improves adherence in a community-based setting. There do not appear to be any differences in efficacy or safety among the various 5-ASA formulations. A daily dosage of 2.4 g appears to be a safe and effective induction therapy for patients with mild to moderately active ulcerative colitis. Patients with moderate disease may benefit from an initial dose of 4.8 g/day.

Kommentare zum Review

- Mixed Population

3.3 Systematische Reviews

Singh S et al., 2020 [30].

First- and Second-line Pharmacotherapies for Patients with Moderate to Severely Active Ulcerative Colitis: An Updated Network Meta-Analysis.

Fragestellung

... compared the efficacy and safety of different first-line (biologic-naïve) and second-line (prior exposure to tumor necrosis factor [TNF] antagonists) agents for treatment of moderate to severely active ulcerative colitis in a systematic review and network meta-analysis.

Methodik

Population:

- adults with moderate to severe ulcerative colitis who were either treatment-naïve (first-line) or previously exposed to TNF α antagonists (second-line)

Intervention:

- TNF antagonists, vedolizumab, tofacitinib, or ustekinumab, as first-line or second-line agents

Komparator:

- placebo or another active agent

Endpunkte:

- induction and maintenance of remission and endoscopic improvement; safety outcomes were serious adverse events and infections

Recherche/Suchzeitraum:

- searched publication databases through September 30, 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane/GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 15 RCTs of first-line agents (in biologic-naïve patients), and 7 RCTs of second-line agents (in patients with prior exposure to TNF α antagonists), in patients with moderate-severe ulcerative colitis.

Charakteristika der Population:

- Median 40% (interquartile range, 30-50) patients were treated with concomitant immunomodulators and 51% (interquartile range, 45-57) were on corticosteroids at baseline.

Qualität der Studien:

- Overall, the studies were deemed to be at low risk of bias, and all included studies were industry-sponsored.

Studienergebnisse:

- Second-line Pharmacotherapy for Moderate-Severe Ulcerative Colitis
Direct meta-analysis:

- o tofacitinib and ustekinumab, but not adalimumab or vedolizumab, were superior to placebo for induction of clinical remission.
- o tofacitinib and ustekinumab, but not vedolizumab or adalimumab, were superior to placebo for induction of endoscopic improvement

NMA:

- o In patients with prior exposure to TNF antagonists, ustekinumab (SUCRA,0.87) and tofacitinib (SUCRA,0.87) were ranked highest for induction of clinical remission and were superior to vedolizumab (OR vs ustekinumab, 5.99; 95% CI, 1.13–31.76 and OR vs tofacitinib, 6.18; 95% CI, 1.003–8.00; moderate CE) and adalimumab (OR vs ustekinumab, 10.71; 95% CI, 2.01–57.20 and OR vs tofacitinib, 11.05; 95% CI, 1.79–68.41; moderate CE). Vedolizumab had lowest risk of infections (SUCRA, 0.81), followed by ustekinumab (SUCRA, 0.63) in maintenance trials.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In a systematic review and network meta-analysis, we found infliximab to be ranked highest in biologic-naïve patients, and ustekinumab and tofacitinib were ranked highest in patients with prior exposure to TNF antagonists, for induction of remission and endoscopic improvement in patients with moderate to severe ulcerative colitis. More trials of direct comparisons are needed to inform clinical decision-making with greater confidence.

Ma C et al., 2019 [19].

Systematic review with meta-analysis: efficacy and safety of oral Janus kinase inhibitors for inflammatory bowel disease.

Fragestellung

To determine the efficacy and safety of JAK inhibitors compared to placebo for the treatment of Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC).

Methodik

Population:

- adult patients with CD or UC

Intervention:

- JAK inhibitors

Komparator:

- Placebo

Endpunkte:

- Clinical, endoscopic, and safety outcomes

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase and CENTRAL were systematically searched to November 1, 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- A total of 12 RCTs (5 CD, 7 UC) were included
- Patients were randomised to placebo (n = 844), tofacitinib (n = 1882), filgotinib (n = 130), peficitinib (n = 176), upadacitinib (n = 387) or TD-1473 (n = 31)
- Five trials evaluated patients with CD, seven trials evaluated patients with UC.

Qualität der Studien:

- All studies were deemed to be either low or unclear risk of bias. The risk of bias for incomplete outcome data was deemed to be unclear only for studies currently reported in abstract form; publication of the study protocol and full trial results are expected to reduce the risk of bias.

Studienergebnisse:

Efficacy of JAK Inhibitors as Induction Therapy

- Ulcerative Colitis
 - o Six studies assessed the efficacy of JAK inhibitors as induction therapy in UC.
 - o Treatment with a JAK inhibitor was associated with both clinical remission (RR 3.07 [95% CI 2.03-4.63] P < 0.001, χ^2 = 2.45, I² = 0%) and response (RR 1.72 [95% CI 1.38-2.13] P < 0.001, χ^2 = 8.05, I² = 38%) compared to placebo.
 - o Treatment with a JAK inhibitor was also associated with a greater likelihood of achieving endoscopic response (MCSe reduction ≥ 1) (RR 1.44 [95% CI 1.04-2.00] P = 0.028, χ^2 = 0.74, I² = 0%) endoscopic remission (MCSe = 0/1) (RR 2.43 [95% CI 1.64-3.59] P < 0.001, χ^2 = 6.81, I² = 27%) (Figure 2C) and mucosal healing (MCSe = 0) (RR 5.50 [95% CI 2.46-12.32] P < 0.001, χ^2 = 0.82, I² = 0%).

Efficacy of JAK Inhibitors as Maintenance Therapy

- Ulcerative Colitis
 - o Maintenance outcomes were evaluated in the large scale OCTAVE Sustain trial for UC; 593 patients who responded in induction therapy were followed for 52 weeks.
 - o A higher proportion of patients maintained clinical response with tofacitinib (51.5% for 5 mg BID, 61.9% for 10 mg BID) compared to placebo (20.2%, P < 0.001 for both comparisons).
 - o Likewise, a higher proportion of patients assigned to tofacitinib maintained clinical remission (34.3% for 5 mg BID, 41.1% for 10 mg BID) than those who received placebo (11.1%, P < 0.001 for both comparisons).
 - o Mucosal healing at 52 weeks occurred in 37.4% of patients in the 5 mg BID tofacitinib group (74/198) and 45.7% of patients in the 10 mg BID group (90/197), compared to 13.1% (26/198) of patients in the placebo group (P < 0.001 for both comparisons).

Safety

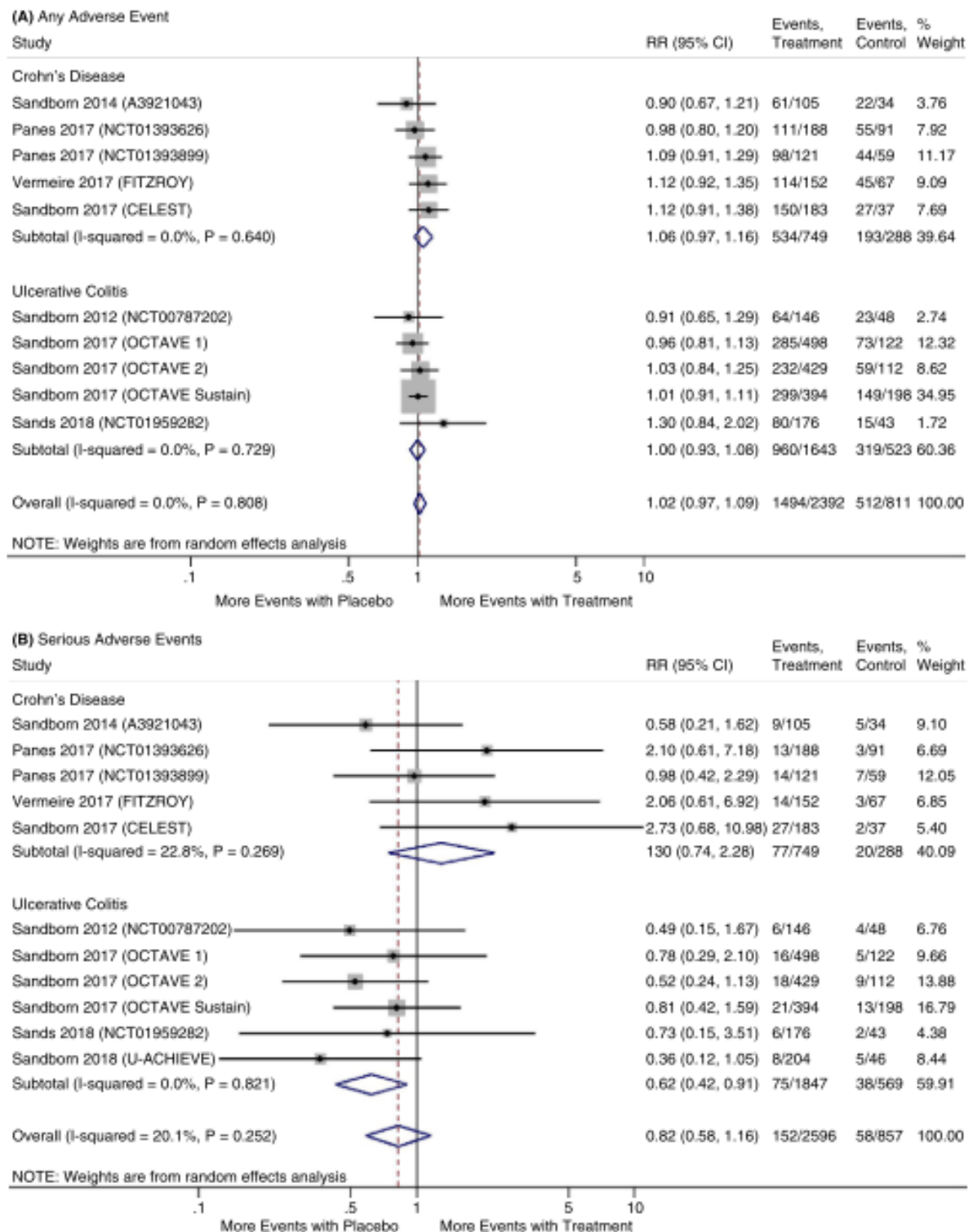


FIGURE 3 Pooled relative risk of adverse events (A), serious adverse events (B) and infections (C), stratified by disease

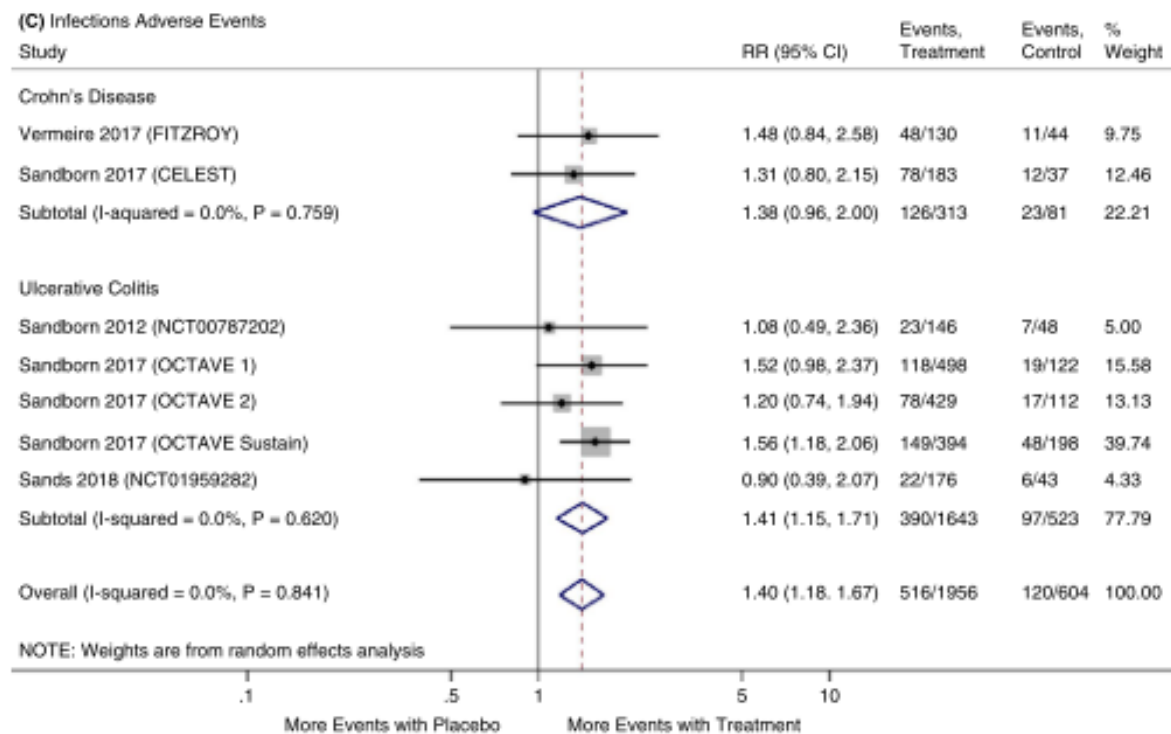


FIGURE 3 (Continued)

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, in this systematic review and meta-analysis, we demonstrate that JAK inhibitors are effective for inducing clinical and endoscopic remission in patients with IBD, although treatment was associated with an increased risk of infections. Additional studies are required to understand the optimal positioning of these agents in management algorithms for CD and UC, and to refine methods of drug delivery, maximise treatment efficacy and minimise potential harms associated with JAK inhibition

Kommentare zum Review

- Ausschließlich Placebo kontrollierte Studien

Yang C et al., 2018 [35].

Risk of Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease Treated With Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha Agents: A Systematic Review and Meta-analysis.

Fragestellung

to investigate whether anti-tumour necrosis factor alpha agents can increase the risk of lymphoma in inflammatory bowel disease patients.

Methodik

Population:

- Patients with IBD
 - o no previous exposure to ATAs

Intervention/Komparator:

- anti-tumour necrosis factor alpha agents (ATAs)

study population was divided into the following six groups to make comparisons:

- o ATAs exposed [exposure to any ATAs, including infliximab, adalimumab, and certolizumab pegol, in the presence or absence of exposure to other agents];
- o ATAs unexposed [exposure to any agents excluding ATAs];
- o ATAs monotherapy [exposure to ATAs only, in the absence of other agents];
- o unexposed to IMM or ATAs [exposure to non-biologics excluding IMM and biologics excluding ATAs];
- o IMM monotherapy [exposure to IMM only, in the absence of other agents]; and
- o combination therapy [exposure to IMM and ATAs, in the absence of other agents].

Endpunkte:

- incidence rate ratios, risk ratios

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, and the Cochrane Library / April 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach/Newcastle–Ottawa scale (NOS)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Twelve studies comprising 285,811 participants

Qualität der Studien:

- Based on the quality assessment of NOS, nine cohort studies were high quality [four studies scored nine points, one study scored eight points, and four studies scored seven points], and one moderate quality [six points]. For RCTs, all were rated as 'unclear risk' according to the Cochrane collaboration ROB tool.

Studienergebnisse:

- The result showed that there was no significantly increased risk of lymphoma between anti-tumour necrosis factor alpha agents exposed and anti-tumour necrosis factor alpha agents unexposed groups
- However, monotherapy of anti-tumour necrosis factor alpha agents [random effects: IRR = 1.65, 95% CI, 1.16–2.35; P = 0.006; random effects: RR = 1.00, 95% CI, 0.39–2.59; P = 0.996] or combination therapy [random effects: IRR = 3.36, 95% CI, 2.23–5.05; P < 0.001; random effects: RR = 1.90, 95% CI, 0.66–5.44; P = 0.233] can significantly increase the risk of lymphoma.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, exposure to ATAs among patients with IBD was not associated with an increased risk of lymphoma in this systematic review and meta-analysis. However, combination therapy or ATAs monotherapy can increase the risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. Further prospective data are required for a more accurate assessment.

Fragestellung

to examine the impact of infliximab dosage and intensification on colectomy-free survival in acute severe ulcerative colitis.

Methodik

Population:

- Patients were hospitalized or had acute severe flares of UC refractory to oral or intravenous (IV) corticosteroids

Intervention:

- IFX as rescue therapy

Komparator:

- Not mentioned (see results)

Endpunkte:

- primary outcome: CFS at 3 months after commencement of IFX therapy
- Secondary outcomes: CFS survival at 1 and 12 months, adverse drug events, mortality, and postoperative complications
- In all studies, cases were representative of hospitalized steroid-refractory ASUC, and colectomy was utilized as an objective outcome measure

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed/MEDLINE, EMBASE, and CENTRAL databases from January 1999 to July 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Approach / Newcastle Ottawa Scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Forty-one cohorts (n = 2158 cases)
- 5 RCTs, 30 retrospective and 6 prospective observational cohorts
- Of the 5 RCT populations, 3 reported on IFX vs placebo and 2 reported on IFX vs cyclosporine
- Only the IFX-treated arms from these RCTs were extracted for this review. Additional data were obtained from 12 studies by correspondence

Qualität der Studien:

- the majority of studies were uncontrolled with respect to case selection and disease severity on admission. There were recurrent issues of incomplete outcome reporting and inconsistency in reporting of relevant data (demographics/biochemistry and complication rates). A quality assessment utilizing the Newcastle Ottawa Scale and the Cochrane risk of bias table demonstrated that the majority of included studies in the meta-analysis were of poor quality.

Studienergebnisse:

- Overall colectomy-free survival with infliximab salvage was 79.7% (95% confidence interval [CI], 75.48% to 83.6%) at 3 months and 69.8% (95% CI, 65.7% to 73.7%) at 12 months.
- Colectomy-free survival at 3 months was superior with 5-mg/kg multiple (≥ 2) doses compared with single-dose induction (odds ratio [OR], 4.24; 95% CI, 2.44 to 7.36; $P < 0.001$). However, dose intensification with either high-dose or accelerated strategies was not significantly different to 5-mg/kg standard induction at 3 months despite being utilized in patients with a significantly higher mean C-reactive protein and lower albumin levels.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, IFX 5-mg/kg multiple-dose induction is effective as medical salvage therapy for ASUC. Although our data do not presently demonstrate the superiority of dose intensification over standard induction, it remains to be seen whether a dose-intensified strategy can further reduce the risk of colectomy when applied uniformly to all patients. However, this approach risks overtreating patients who are destined for a favorable outcome at the expense of increased costs and potential morbidity. Prospective RCTs comparing dose-intensified with standard-dose therapy in ASUC are both planned⁷¹ and underway (PREDICT UC; Clinicaltrials.gov: NCT02770040), which may provide more clarity, allow the generation of precise risk profiles, and facilitate prediction of outcome for patients who present with this highly challenging clinical condition.

Bonovas S et al., 2018 [2].

Systematic review with network meta-analysis: comparative assessment of tofacitinib and biological therapies for moderate-to-severe ulcerative colitis.

Fragestellung

To comparatively assess efficacy and harm of tofacitinib and biologics (infliximab, adalimumab, golimumab and vedolizumab) in adult patients not previously exposed to TNF antagonists.

Methodik

Population:

- Patients with moderate-to-severe UC

Intervention/Komparator:

- Tofacitinib or biologics as induction and/or maintenance therapy

Endpunkte:

- clinical response, clinical remission, mucosal healing, both at the end of induction and at completion of each trial's maintenance phase, AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, Scopus, clinical trial registries, regulatory authorities' websites and major conference proceedings, through August 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 15 randomised, double-blind, placebo-controlled trials (n = 3130)
- There were no head-to-head trials

Qualität der Studien:

- The assessment of the RCTs, using the Cochrane Collaboration's tool, revealed low RoB across the induction trials and high RoB in the whole group of maintenance studies

Studienergebnisse:

- All treatments are superior to placebo.
- Indirect treatment comparisons showed that infliximab is better than adalimumab (OR: 2.01, 95% CI: 1.36-2.98) and golimumab (1.67, 1.08-2.59) in clinical response, better than adalimumab (2.10, 1.21-3.64) in clinical remission, and better than adalimumab (1.87, 1.26-2.79) and golimumab (1.75, 1.13-2.73) in mucosal healing.
- No indirect comparisons between tofacitinib and biologics reached statistical significance.
- Nine studies (n = 1776) contributed maintenance data showing that all treatments have higher clinical efficacy than placebo.
- Safety analyses indicated no increased rates of adverse events for the treatments under evaluation (except for infliximab), while vedolizumab may have an advantage regarding the occurrence of serious adverse events.

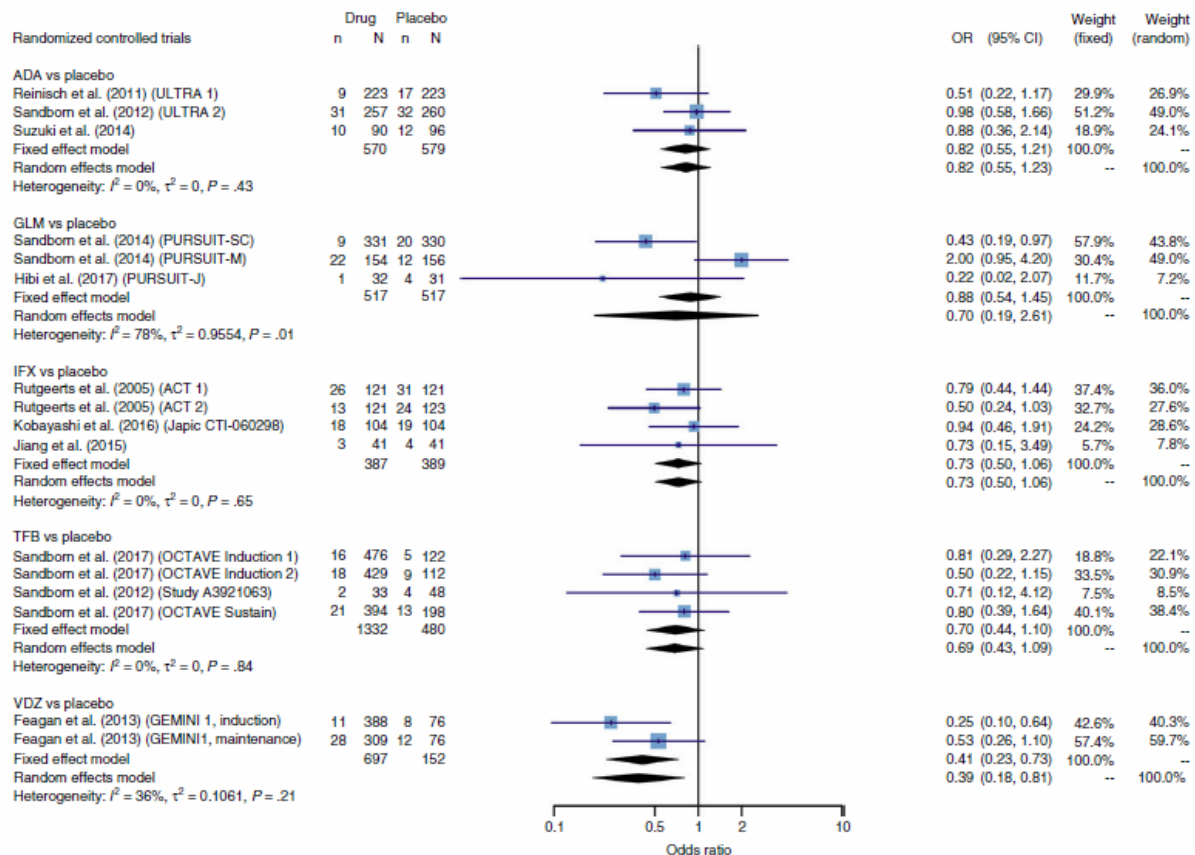


FIGURE 5 Serious adverse events in moderate-to-severe ulcerative colitis: forest plot. ADA, adalimumab; GLM, golimumab; IFX, infliximab; OR, odds ratio; TFB, tofacitinib; VDZ, vedolizumab

Anmerkung/Fazit der Autoren

This evidence together with other issues, such as costs and patient values, needs and preferences, should be considered to inform clinical decision-making. Nevertheless, further high-quality research (head-to-head comparisons, real-life clinical studies and pharmacoeconomic assessments) is warranted to confirm and extend these findings, and establish the best therapeutic options for UC patients.

Kommentare zum Review

- the lack of head-to head trials increases the uncertainty of results
- the network was restricted to patients not previously exposed to TNF antagonists
- the maintenance trials included in our review are at high RoB for incomplete outcome data

Damiao A et al., 2019 [6].

Conventional therapy for moderate to severe inflammatory bowel disease: A systematic literature review.

Fragestellung

To investigate the effectiveness of conventional therapy for MS-IBD.

Methodik

- adult patients with MS-IBD, including Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC).

Intervention/Komparator:

- Comparative or single arm studies
- Conventional therapy: Corticosteroids (prednisone, hydrocortisone, budesonide, prednisolone, dexamethasone), 5-aminosalicylic acid (5-ASA) derivatives (mesalazine and sulfasalazine) and immunosuppressants [azathioprine (AZA), methotrexate (MTX), mycophenolate, cyclosporine, tacrolimus, 6-mercaptopurine (6-MP)]

Endpunkte:

- Primary: clinical remission (induction or maintenance), clinical response and mucosal healing²⁷ were considered eligible (7 meta-analyses, 20 individual studies)
- Secondary: fecal calprotectin, hospitalization, death and surgeries

Recherche/Suchzeitraum:

- in July 2017 through the Cochrane Collaboration, MEDLINE, and LILACS databases The quality of the evidence was assessed using the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation criteria for each selected study

Qualitätsbewertung der Studien:

- The quality of the evidence was assessed using the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation criteria for each selected study

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 27 were considered eligible (7 meta-analyses, 20 individual studies)

Qualität der Studien:

- Most of the twenty individual studies retrieved contained a low or very low quality of evidence.

Studienergebnisse:

- **Induction of clinical remission in ulcerative colitis:** Chande et al, evaluated MTX versus placebo (RR: 0.96; 95%CI: 0.58-1.59), 6-MP (RR: 0.74; 95%CI: 0.43-1.29), and 5-ASA (RR: 2.33; 95%CI: 0.66-3.64) in UC, with no statistically significant difference. Baumgart et al, and Lasa et al, indicated numerical superiority of tacrolimus versus placebo for induction of clinical remission in UC [odds ratio (OR): 2.27; 95%CI: 0.35-14.75; RR: 0.91; 95%CI: 0.82-1.00, respectively], but the results did not reach statistical significance due to the small number of enrolled patients.
- **Maintenance of clinical remission in ulcerative colitis:** Only one meta-analysis fulfilled the eligibility criteria for clinical remission maintenance, and that analysis showed no statistically significant difference between MTX and placebo (RR: 0.64; 95%CI: 0.28-1.45), 5-ASA (RR: 1.12; 95%CI: 0.06-20.71) or 6-MP (RR: 0.22; 95%CI: 0.03-1.45) in UC.
- **Induction of clinical response in ulcerative colitis:** Komaki et al, Baumgart et al, and Lasa et al showed the superiority of tacrolimus versus placebo for clinical response in UC (RR: 4.61; 95%CI: 2.09-10.17; OR: 8.66; 95%CI: 1.79-42.00; RR: 0.58; 95%CI: 0.45-0.73, respectively). Narula et al, compared IFX versus cyclosporine in patients with UC. The clinical response rates for cyclosporine and IFX were 41.7% vs 43.8% in RCTs and 55.4% vs 74.8% in non-RCTs (OR: 2.96; 95%CI: 2.12-4.14).
- **Maintenance of clinical response in Crohn's disease and ulcerative colitis:** No metaanalysis was found concerning the maintenance of clinical response in CD or UC.
- **Mucosal healing:** **For mucosal healing induction in UC,** one meta-analysis showed a favorable mucosal healing rate with tacrolimus versus placebo (RR: 0.59; 95%CI: 0.46-0.74) in a 12-wk horizon analysis. When compared to IFX in CD, AZA was not favorable for induction of mucosal healing during a follow-up period of 26 wk.

Meta-analysis for secondary outcomes: Qualitative review

- For secondary outcomes, no meta-analysis was found to evaluate fecal calprotectin, hospitalization or death specifically. For colectomy, two meta-analyses for UC were retrieved. The first revealed a 0% colectomy rate in both the tacrolimus and placebo arms. In Narula et al, colectomy rates at 3 mo in RCTs did not achieve a significant difference between cyclosporine and IFX, with pooled 3-mo colectomy rates of 26.6% for IFX and 26.4% for cyclosporine. Among non-RCTs, the pooled 3-mo colectomy rate was 24.1% for IFX and 42.5% for cyclosporine (no significant difference between the two groups). Colectomy rates at 12 mo did not show any significant difference between the two groups in RCTs. The 12-mo colectomy rate was significantly lower for IFX in non-RCTs (20.7% for IFX vs 36.8% for cyclosporine; pooled OR: 0.42; 95%CI: 0.22-0.83).

Individual studies: Qualitative review

- Most of the twenty individual studies retrieved contained a low or very low quality of evidence.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, there are few studies evaluating objective outcomes in MS-IBD with conventional therapy, especially for remission maintenance, mucosal healing and fecal calprotectin. Additionally, the quality of existing studies is mainly very low or low. As conventional therapies are usually the main treatment for MS-IBD, robust researches are required to enhance the evidence on their effectiveness because they are currently prescribed to many IBD patients.

Mao EJ et al., 2017 [20].

Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of immunosuppressants and biologics for reducing hospitalisation and surgery in Crohn's disease and ulcerative colitis.

Fragestellung

To investigate the comparative efficacy of currently available inflammatory bowel disease (IBD) therapies to reduce hospitalisation and surgery.

Methodik

Population:

- moderate-to-severe CD or UC patients

Intervention/Komparator:

- placebo arm or two active treatments

Endpunkte:

- hospitalisation and surgery

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE/PubMed published between January 1980 and May 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane collaboration tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- total of two reports from three RCTs in UC and six reports from six RCTs in CD were eligible for inclusion

Charakteristika der Population:

Table 1 | Characteristics of included studies

Author	Year	Treatment	Follow-up (in weeks)	Total number (treatment)	Total number (placebo)	Number on IMM (treatment)	Number on steroids (treatment)	Number hospitalised (treatment)	Number Surgery (treatment)	Number hospitalised (placebo)	Number Surgery (placebo)
Crohn's disease											
Rutgeerts	2004	Infliximab	54	385	188	102	196	90	11	71	14
Lichtenstein*	2005	Infliximab	54	139	143	N.A.	N.A.	19	3	45	18
Feagan	2008	Adalimumab	56	517	261	233	225	43	3	40	10
Feagan	2008	Vedolizumab	104	127	58	0	N.A.	N.A.	6	N.A.	6
Panes	2013	Azathioprine	76	68	63	0	47	11	1	5	1
Ulcerative colitis											
Sandborn	2009	Infliximab	54	484	244	227	269	97	46	98	36
Feagan	2014	Adalimumab	52	480	483	181	287	58	19	87	24

IBD, inflammatory bowel diseases; CD, Crohn's disease; UC, ulcerative colitis; IMM, immunomodulator.

* Fistulising Crohn's disease.

Qualität der Studien:

- All the studies except one were deemed to be high quality studies.

Studienergebnisse:

- Ulcerative colitis:
 - o Direct treatment comparisons on hospitalisation and surgery:

Hospitalisation: This analysis included two trials (1 each IFX and ADA) that consisted of 727 patients receiving placebo and 964 receiving active treatment. The pooled proportions of hospitalisation with placebo and anti-TNF medications were 0.23 and 0.15 respectively. In a random-effects model, anti-TNF biologics were associated with a lower odds of hospitalisation compared to placebo (OR 0.57, 95% CI 0.43–0.76) with statistical significance individually for infliximab and adalimumab. However, there was significant heterogeneity between the trials.

Surgery: The same two trials were eligible for inclusion in an analysis of rates of surgery. Pooled proportion of patients undergoing colectomy was 0.06 with anti-TNF biological use and 0.07 for placebo. In a random effects model, anti-TNF biological use was associated with a lower rate of surgery (OR 0.69, 95% CI 0.49–0.97) with a statistically significant reduction for IFX (OR 0.61, 95% CI 0.38–0.97) but not adalimumab (OR 0.79, 95% CI 0.43–1.46).
 - o Bayesian network meta-analysis was performed to compare efficacy of infliximab against adalimumab: No differences between the two treatments were observed in the rates of UC-related hospitalisation (OR 1.67, 95% CrI 0.42–6.88). The rates of colectomy were also comparable for adalimumab compared to infliximab (OR 1.28, 95% CrI 0.29–5.85). Similar results were noted in a sensitivity analysis using a random effects model with an uninformative prior. In a fixed-effect model, adalimumab was associated with a higher likelihood of surgery compared to infliximab (OR 1.67, 95% CrI 1.01–2.75) with a 98% probability of superiority of infliximab over adalimumab.
- Treatment rankings analysis demonstrated the probability of infliximab being the best treatment for reducing hospitalisation and surgery to be 85.85% and 66.49% respectively.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, we demonstrate that anti-TNF biologics were associated with a statistically significant and meaningful reduction in hospitalisation and surgery in CD and UC. For these outcomes, we observed no difference between infliximab and adalimumab though the available data points were few. We did not note a statistically significant reduction in surgery or hospitalisation among those with Crohn's disease treated with vedolizumab or azathioprine

though there was only one eligible trial for each of these comparisons. In addition, azathioprine was inferior to both infliximab and adalimumab in reducing CD-related hospitalisation. There is an important need for future comparative effectiveness studies and randomised control trials to examine hospitalisation and surgery as endpoints and demonstrate a meaningful reduction in such outcomes for these complex and progressively disabling diseases.

Kommentare zum Review

- small number of eligible trials

Bonovas S et al., 2016 [1].

Biologic Therapies and Risk of Infection and Malignancy in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Network Meta-analysis.

Fragestellung

to determine whether biologic agents affect the risk of infection or malignancy in adults with IBD.

Methodik

Population:

- adults (>90% of participants older than the age of 18 years) with IBD

Intervention/Komparator:

- Biologic agents approved for treatment of adults with IBD (ie, adalimumab, certolizumab, golimumab, infliximab, natalizumab, or vedolizumab)

Endpunkte:

- infectious AEs and malignancies

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, Scopus, Cochrane IBD Group Specialized Trials Register, World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform, and ClinicalTrials.gov through March 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 49 randomized placebo-controlled studies comprising 14,590 participants

Qualität der Studien:

- The RoB assessment indicated low RoB in 14 of the studies (29%), which had short durations (median, 6 weeks) and reported high rates of complete follow-up without other threats to validity. Thirty-two trials (65%) were rated as high risk, whereas the remaining three (6%) were of unclear risk

Studienergebnisse:

- Synthesis of the evidence indicated that patients treated with biologics had a moderate increase in risk of any infection (odds ratio [OR], 1.19; 95% confidence interval [CI], 1.10–1.29) and a significant increase in risk of opportunistic infections (OR, 1.90; 95% CI, 1.21–3.01).
 - Risk of serious infections was not increased in patients treated with biologics.
 - On the contrary, biologics appeared to significantly reduce risk of serious infections in studies with low risk of bias (OR, 0.56; 95% CI, 0.35–0.90).
 - No increased risk of malignancy with use of biologic agents, but data were insufficient in terms of exposure and follow-up times.
 - None of the indirect comparisons, either among the individual agents or between the anti-tumor necrosis factor and anti-integrin classes, reached significance for any of the outcomes analyzed.
- The subgroup analyses demonstrated similar effect estimates by condition (UC; CD)

Anmerkung/Fazit der Autoren

On the basis of a systematic review and meta-analysis, biologic agents increase the risk of opportunistic infections in patients with IBD, but not the risk of serious infections. It is necessary to continue to monitor the comparative and long-term safety profiles of these drugs.

Kommentare zum Review

- See also: Wheat et al. 2017 [34].

Singh S et al., 2018 [29].

Systematic review with network meta-analysis: first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis.

Fragestellung

To assess comparative efficacy and safety of different therapies as first-line (biologic-naïve) and second-line (prior exposure to anti-tumour necrosis factor (TNF)-α) agents for moderate-severe UC, through a systematic review and network meta-analysis (...)

Methodik

Population:

- Patients: adults (age >18 years) with moderate to severe ulcerative colitis who were either treatment-naïve (first-line) or previously exposed to anti-TNF agents (second-line)

Intervention:

- biologic therapy with anti-TNF agents (infliximab, adalimumab, golimumab) and anti-integrin agents (vedolizumab) or small molecules like janus kinase inhibitors (tofacitinib)

Komparator:

- another biologic agent, small molecule or placebo

Endpunkte:

- induction of clinical remission (ulcerative colitis: Mayo Clinic Score ≤2 with no individual subscore of >1) and mucosal healing

Recherche/Suchzeitraum:

- through May 31, 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Using grading of recommendations, assessment, development and evaluation (GRADE) approach.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 12 RCTs of first-line agents (in biologic-naïve patients)
- 4 of second-line agents (in patients with prior anti-TNF exposure), in patients with moderate-severe ulcerative colitis

Qualität der Studien:

- Overall, the studies were deemed to be at low risk of bias, and all included studies were industry-sponsored.

Studienergebnisse:

- First-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis
 - o In biologic-naïve patients (12 trials, no head-to-head comparisons), infliximab and vedolizumab were ranked highest for induction of clinical remission (infliximab: odds ratio [OR], 4.10 [95% confidence intervals [CI], 2.58-6.52]; SUCRA, 0.85; vedolizumab: SUCRA, 0.82) and mucosal healing (infliximab: SUCRA, 0.91; vedolizumab: SUCRA, 0.81) (moderate QoE).
- Second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis
- In patients with prior anti-TNF exposure (4 trials, no head-to-head comparisons), tofacitinib was ranked highest for induction of clinical remission (OR, 11.88 [2.32-60.89]; SUCRA, 0.96) and mucosal healing (moderate QoE). Differences in trial design limited comparability of trials of maintenance therapy for efficacy. Vedolizumab was ranked safest in terms of serious adverse events (SUCRA, 0.91), and infection (SUCRA, 0.75) in maintenance trials.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Infliximab and vedolizumab are ranked highest as first-line agents, and tofacitinib is ranked highest as second-line agent, for induction of remission and mucosal healing in patients with moderate-severe UC, based on indirect comparisons. Head-to-head trials are warranted to inform clinical decision-making with greater confidence.

Pachos P et al., 2018 [26].

Tofacitinib for induction of remission in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

to assess the efficacy and safety of tofacitinib and its impact on quality of life in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis.

Methodik

Population:

- patients with moderate-to-severe ulcerative colitis

Intervention:

- tofacitinib

Komparator:

- placebo or any active comparator

Endpunkte:

- clinical remission (primary); clinical response, mucosal healing, and symptomatic and endoscopic remission, AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline, Embase, the Cochrane Library and gray literature for articles published up to May 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane and GRADE approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- three trials with 1220 participants

Charakteristika der Population:

Table 1 Studies and participants' baseline characteristics

Study (NCT number)	Interventions	Number of patients	Age, years	Males, %	Disease duration, years	Disease severity, Mayo score	% of patients with extensive colitis/ Pancolitis at baseline	% of anti-TNF naïve patients	% of patients with concomitant treatment with corticosteroids
Sandborn 2012 (00787202) [24]	Tofacitinib	33	43.2±12.8	64	10.9±6.6	8±1.7	42	70	58
	10 mg	48	42.5±14.7	48	8.87±5.4	8.2±1.6	43	69	27
	Placebo								
OCTAVE 1 (01465763) [23]	Tofacitinib	476	41.3±14.1	58	6.5 (0.3-42.5)	9.0±1.4	53.1	53.4	45
	10 mg	122	41.8±15.3	63	6 (0.5-36.2)	9.1±1.4	54.1	53.3	47.5
	Placebo								
OCTAVE 2 (01458951) [23]	Tofacitinib	429	41.1±13.5	60	6 (0.4-39.4)	9.0±1.5	49.3	54.5	46.2
	10 mg	112	40.4±13.2	49	6.2 (0.4-27.9)	8.9±1.5	50.5	58	49.1
	Placebo								

Data are mean±SD or median (range) unless otherwise indicated

NCT, ClinicalTrials.gov registry number; TNF, tumor necrosis factor

Qualität der Studien:

- Phase 3 studies were methodologically rigorous with low attrition rates, ranging from 3.3-13.4%, and were deemed to have a low risk of bias. The phase 2 study was deemed to have a high risk of bias because of the high attrition rate (27.1%) in the placebo arm.

Studienergebnisse:

- Compared with placebo, tofacitinib was effective in inducing clinical remission (odds ratio [OR] 3.84, 95% confidence interval [CI] 2.29- 6.44, I²: 41%, GRADE: moderate)
- Clinical response (OR 2.95, 95%CI 2.21-3.95, I²: 0%, GRADE: high)
- Mucosal healing (OR 2.70, 95%CI 1.81-4.03, I²: 0%, GRADE: high).
- Tofacitinib was effective in both anti-TNF-naïve and -experienced patients.
- Tofacitinib had a favorable effect on quality of life.
- There were no significant differences in the safety profile in terms of the incidence of any or serious adverse events compared to placebo.
- The risk for infections was increased (OR 1.51, 95%CI 1.05-2.19, I²: 0%, GRADE: moderate), but the incidence of serious infections did not differ between tofacitinib and placebo.

Subgroup analysis based on prior exposure to anti-tumor necrosis factor (TNF):

Table 3 Subgroup analysis based on prior anti-TNF exposure

Outcome	Subgroup	Number of studies	Tofacitinib		Placebo		Odds ratio, 95%CI, I ²
			Events	Total	Events	Total	
Clinical Remission*	Anti-TNF naïve	2	99	417	13	104	2.20, 1.18-4.10, 0%
	Anti-TNF experienced	2	60	488	1	130	12.15, 2.38-62.07, 0%
Clinical Response†	Anti-TNF naïve	3	328	512	57	131	2.32, 1.57-3.43, 0%
	Anti-TNF experienced	3	272	526	34	143	3.43, 2.25-5.22, 48%
Mucosal healing‡	Anti-TNF naïve	2	159	417	24	104	2.06, 1.25-3.40, 0%
	Anti-TNF experienced	2	112	488	8	130	4.53, 2.15-9.56, 0%

*Clinical remission: Total Mayo score of ≤2 points, with individual subscores ≤1 point and a rectal bleeding subscore of 0

†Clinical response: Decrease from induction study baseline in Mayo score of at least 3 points and at least 30%, with an accompanying decrease in the rectal bleeding subscore of at least 1 point or an absolute rectal bleeding subscore ≤1

‡Mucosal healing: Endoscopic subscore ≤1

- CI, confidence interval; TNF, tumor necrosis factor

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, tofacitinib is effective in inducing remission in patients with moderate-to-severe active UC. Its convenience of administration, acceptable tolerability profile and favorable effect on important patient outcomes support its use. Further research is warranted to assess its long-term efficacy and safety profile.

Bonovas S al., 2018 [3].

Comparative safety of systemic and low-bioavailability steroids in inflammatory bowel disease: Systematic review and network meta-analysis.

Fragestellung

This study assessed corticosteroids' comparative harm using network meta-analysis.

Methodik

Population:

- adult patients (>90% of participants over the age of 18 years) with IBD (either CD or UC)

Intervention:

- oral systemic corticosteroids (prednisone/prednisolone) or compounds/formulations with low systemic bioavailability (budesonide, budesonide MMX, and beclomethasone dipropionate)

Komparator:

- placebo, or against each other

Endpunkte:

- AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Scopus, EMBASE, the Cochrane Library, clinical trial registries, regulatory authorities' websites and major conference proceedings, through March 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 31 trials including 5689 IBD patients

Qualität der Studien:

- The RoB assessment indicated low RoB in two studies (6%), which had short duration and reported high rates of complete follow-up without other threats to validity. 21 trials (68%) were rated as high-risk, while RoB was unclear for the remaining eight (26%).

Studienergebnisse:

- Budesonide MMX was associated with significantly fewer corticosteroid-related AEs than oral systemic corticosteroids [odds ratio (OR): 0.25, 95% confidence interval (CI): 0.13–0.49] and beclomethasone (OR: 0.35, 95% CI: 0.13–1.00), but not significantly fewer AEs than budesonide; it performed equally good with placebo.
- By contrast, the occurrence of serious AEs, and treatment discontinuations due to AEs, did not differ between the comparator treatments.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our meta-analysis synthesized data from a large number of RCTs and brings new evidence into the field with practical implications. Budesonide MMX has an advantage over oral systemic steroids and beclomethasone dipropionate for corticosteroid-related AEs (non-serious and not leading to drug withdrawal), and possibly a slight unconfirmed advantage over standard budesonide for these AEs. This knowledge together with other important considerations, such as treatments' comparative efficacy and cost, will assist patients and physicians to make evidence-based decisions that align with their values, preferences, and tolerance of risks and benefits.

Kommentare zum Review

- majority of the trials included in our meta-analysis were judged to be at high or unclear RoB
- many studies were registration trials for regulatory purposes; as such, they have enrolled selective IBD populations (e.g. elderly and high-risk patients are under-represented)
- limitations of network meta-analysis should be acknowledged

Mocko P et al., 2017 [21].

Safety Profile of Biologic Drugs in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials.

Fragestellung

To compare the safety profile of biologic drugs in patients with IBD.

Methodik

Population:

- patients with IBD

Intervention/Komparator:

- biologic drugs (infliximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab, or certolizumab pegol)

Endpunkte:

- AEs, serious AEs (SAEs), infections, serious infections, and AEs leading to discontinuation

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, and CENTRAL databases, up to 22 August 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Sixteen studies (seven concerning patients with UC, and nine concerning patients with CD)

Qualität der Studien:

- The methodological quality of the included RCTs was evaluated as having a high risk of bias, particularly in the case of the “Incomplete outcome data (attrition bias)” domain. In five RCTs we observed an unclear risk of bias related to the “Allocation concealment (selection bias)” domain. The probability of bias in other domains was considered to be low.

Studienergebnisse:

- In the case of the midterm follow-up, it was possible to conduct the NMA for assessing the relative safety profile of certolizumab pegol and infliximab, and in the case of the long-term follow-up, of infliximab, adalimumab, golimumab, and vedolizumab.
- There were no significant differences in the rate of adverse events in patients treated with all analyzed biologic drugs for IBD.
- The analysis of probability for being the safest treatment showed that infliximab was the best option in most analysed endpoints both in mid-term and in long-term follow-ups.

Anmerkung/Fazit der Autoren

The results of our NMA revealed no statistically significant differences in the safety profile between the analysed biologic drugs (infliximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab, and certolizumab pegol) in the treatment of patients with IBD both in mid-term and long-term follow-

ups. Further studies should be performed to confirm our findings, including head-to-head comparisons between these drugs.

Kommentare zum Review

- Mixed Population: no subgroup analyses regarding typ or severity of IBD.

3.4 Leitlinien

Kucharzik T et al., 2019 [15,16]

German Society for Digestive and Metabolic Diseases (DGVS)

Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). August 2019.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Recommendations for diagnosis and treatment of ulcerative colitis.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Die systematische Recherche nach Literatur schließt an die Vorgängerversion an und wurde in der Zeit vom 28.01.2019 bis zum 18.02.2019 in der Medline-Datenbank über die PubMed-Suchoberfläche durchgeführt. Es wurden 206 Suchtreffer aus Medline erzielt.

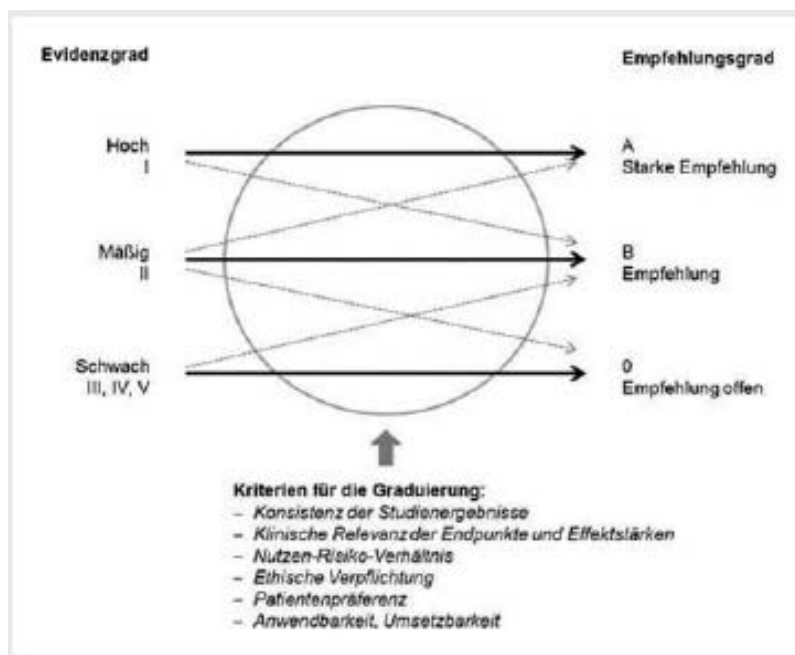
LoE/GoR

► **Tab. 3** Schema zur Graduierung von Empfehlungen.

Empfehlungsgrad (nur S3)	Beschreibung	Syntax
A	starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
C	offen	kann

► **Tab. 4** Einteilung der Konsensstärke.

Konsens	% Zustimmung
Starker Konsens	> 95
Konsens	> 75 – 95
Mehrheitliche Zustimmung	> 50 – 75
Kein Konsens	< 50



► **Abb. 2** Schema der Empfehlungsgraduierung.

Sonstige methodische Hinweise

- Die neue S3-Leitlinie Colitis stellt aktuelle und evidenzbasierte Empfehlungen zur Behandlung der Colitis ulcerosa zur Verfügung. Sie ist eine Aktualisierung der zuletzt 2018 aktualisierten Leitlinie.

Empfehlungen

Remissionserhaltung bei primär unkomplizierter Colitis ulcerosa

EMPFEHLUNG 3.20

Möglichkeiten zur stufenweisen remissionserhaltenden Therapieeskalation sind eine Dosiseskalation einer oralen/rektalen Kombinationstherapie mit Aminosalizylaten (Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A), eine anti-TNF-Therapie (Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A), eine Therapie mit Vedolizumab (Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A) oder eine Therapie mit Thiopurinen (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B).

Starker Konsens

Hintergrundinformation: Kommt es unter einer remissionserhaltenden Therapie zu einem erneuten Schub, sollen die Möglichkeiten zur Therapieeskalation überprüft werden. Obwohl die Zahl verfügbarer medikamentöser Therapien bei Colitis ulcerosa gestiegen ist und die Möglichkeit der Kombinationstherapie für gewisse Präparate vorliegt, ist die Zahl der effektiven Therapien weiterhin limitiert, sodass die verfügbaren Therapien in einer optimalen Dosierung und optimalen Dosierungsintervallen angewendet werden sollten. Neben einer Dosiseskalation einer bestehenden Therapie mit Aminosalizylaten stellen Therapien mit Thiopurinen, TNF-Antikörpern und Vedolizumab inkl. Dosis-/Intervallanpassungen weitere Möglichkeiten der Eskalation dar. Bei der Wahl der jeweiligen Eskalationsstrategie sollten die bisherigen Therapien, eventuelle Unverträglichkeiten und Komorbiditäten berücksichtigt werden. Es gibt jedoch weder Vergleichsstudien zwischen einer Immunsuppression und einer definierten (optimierten) Basistherapie, noch zwischen den einzelnen Substanzgruppen und es fehlen formale Eskalationsstudien. Mangels direkter Vergleichsstudien ist die wirksamste Therapiestrategie nicht klar. Bezüglich ausführlicher Informationen zum Einsatz von Thiopurinen, TNF-Antikörpern und Vedolizumab sei auf das Kapitel Remissionserhalt bei kompliziertem Verlauf der Colitis ulcerosa (Empfehlungen 3.33– 3.34) verwiesen.

Komplizierte Verlaufsformen der Colitis ulcerosa/ Schwere Colitis ulcerosa

- Konventionelle Therapie

EMPFEHLUNG 3.23

Ein schwer verlaufender Schub einer Colitis ulcerosa soll mit einer systemischen Steroidtherapie (z. B. 1 mg/kg KG Prednisolonäquivalent pro Tag) behandelt werden.

Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

EMPFEHLUNG 3.24

Patienten mit einem schweren akuten Schub sollten eine Thromboseprophylaxe erhalten.

Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

EMPFEHLUNG 3.25

Zur Beurteilung des Ansprechens der systemischen Steroidtherapie sollten das klinische Bild und objektivierbare Parameter herangezogen werden.

Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Hintergrundinformation: Steroide stellen in dieser Situation seit Mitte des letzten Jahrhunderts die Standardtherapie dar [83, 312–316]. Basierend auf mehreren Studien wird eine Dosis von 1mg Prednisolon/kg KG/ Tag empfohlen, höhere Dosierungen bringen keinen zusätzlichen Nutzen [317]. Eine Therapiedauer unter drei Wochen ist mit einer erhöhten Rückfallquote assoziiert, weiter gelten Dosierungen unter 15mg Prednisolon/Tag als ineffektiv [312]. Grundsätzlich kann sowohl eine orale als auch eine intravenöse Gabe erfolgen, bei erheblicher Motilitätsstörung sollte die intravenöse Gabe bevorzugt werden. Zu den objektiven Parametern, die bezüglich des Ansprechens auf eine Therapie mit Steroiden herangezogen werden sollten, gehören u.a. die Stuhlfrequenz, Blutbeimengungen im Stuhl, Hb-Wert, Ultraschallbefund, Endoskopiebefund, CRP, Blutbild und fäkale Neutrophilenmarker. Bei Kontraindikationen zur Steroidtherapie oder Intoleranz kommen Infliximab, Ciclosporin A oder Tacrolimus infrage. (...) Es ist entscheidend, dass bei einem Nichtansprechen frühzeitig (nach etwa drei Tagen) eine Therapieeskalation bzw. ein Wechsel der Therapiestrategie erwogen wird. Dies ist von Bedeutung, da gezeigt werden konnte, dass Patienten, die mit einer nicht effektiven Medikation inklusive Steroiden behandelt wurden, nicht nur eine erhöhte Morbidität aufwiesen, sondern auch verzögert operiert wurden [318–321]. (...)

Colitis ulcerosa refraktär auf systemische Steroidtherapie

EMPFEHLUNG 3.26 (MODIFIZIERT 2019)

Patienten mit einer Colitis ulcerosa mit mittelschwerer bis schwerer Krankheitsaktivität, die unzureichend auf die Behandlung mit systemischen Steroiden ansprechen bzw. bei denen Kontraindikationen oder Intoleranzen vorliegen, sollten mit TNF-Antikörpern (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B), Tofacitinib (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B) oder mit Ciclosporin A (Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad B) oder Tacrolimus (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B) behandelt werden. Im Fall von Infliximab sollte vorzugsweise eine Kombinationstherapie mit einem Thiopurin eingesetzt werden (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B). Bei der Therapieent-

scheidung sollte eine Proktokolektomie mit in Erwägung gezogen werden (Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad B).

Konsens

EMPFEHLUNG 3.27

Patienten mit einer Colitis ulcerosa mit fulminanter Krankheitsaktivität, die refraktär auf die Behandlung mit intravenösen Steroiden sind, sollten mit Infliximab (vorzugsweise als Kombinationstherapie mit einem Thiopurin) (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B) oder mit Ciclosporin A (Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad B) oder Tacrolimus (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B) behandelt werden. Eine Proktokolektomie sollte mit in Erwägung gezogen werden (Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad B).

Starker Konsens

EMPFEHLUNG 3.28

Tritt unter oben (3.27) genannter Therapie eine klinische Zustandsverschlechterung ein, sollte eine Proktokolektomie durchgeführt werden (Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B). Die Proktokolektomie kann ebenso indiziert sein, wenn nach 4–7 Tagen keine Verbesserung des klinischen Zustands eintritt.

Starker Konsens

Hintergrundinformation: Bei einer Colitis ulcerosa mit steroidrefraktärem Verlauf sollten infektiöse Ursachen wie *C. difficile* oder Cytomegalievirus ausgeschlossen werden (s. Kapitel 4). Eine intravenöse Steroidtherapie hat sich u.a. in einer retrospektiven Studie mit 110 Patienten als effektiver bei oral steroidrefraktärer, gesicherter Colitis ulcerosa gezeigt [349, 350]. Allerdings zeigte fast die Hälfte der Patienten in dieser Studie später einen steroidabhängigen Krankheitsverlauf. Für die TNF-Antikörper wurde ein klarer Nutzen bei Patienten mit steroidabhängigem Krankheitsverlauf mit dem Erreichen einer steroidfreien Remission gezeigt, die zum Studienbeginn Steroide einnahmen (s. Kommentare zu Empfehlung 3.29) [351–354]. Bei den genannten Studien wurden auch Patienten mit steroidrefraktärem Krankheitsverlauf eingeschlossen und es konnte eine Wirksamkeit an verschiedenen Endpunkten belegt werden. Obwohl der Anteil von Patienten mit Steroidtherapie und Grenzwerten für die Steroiddosis bei Studienbeginn jeweils erfasst wurde, sind möglicherweise die Steroiddosen vor Studienbeginn suboptimal gewesen, und es ist nicht immer möglich, steroidrefraktäre von steroidabhängigen Patienten zu differenzieren und die Studiendaten getrennt für diese Gruppen zu analysieren. Verschiedene für die CU wirksame TNF-Antikörper können daher auch in der steroidrefraktären Situation eingesetzt werden. Bei der Wahl der TNF-Antikörper bei steroidrefraktären Verlaufsformen ist in der klinischen Situation letztlich die Aktivität der Erkrankung von entscheidender Bedeutung. Während bei den weniger aktiven Erkrankungsformen mit geringerem Remissionsdruck unterschiedliche TNF-Antikörper, einschließlich Infliximab, Adalimumab oder Golimumab, eingesetzt werden können, sind für die fulminante Manifestation nur Infliximab oder die Calcineurininhibitoren kontrolliert untersucht worden. Für die Differenzierung der Aktivität der Erkrankung gibt es keine einheitlichen Kriterien, sodass diese letztlich der individuellen klinischen Einschätzung unterliegt.

(...) Die Schwierigkeit bleibt jedoch ein Ansprechen bzw. ein Nichtansprechen auf eine Therapie zu beurteilen und rechtzeitig auch die Entscheidung für oder gegen ein operatives Vorgehen zu treffen. (...)

EMPFEHLUNG 3.29 (MODIFIZIERT 2019)

Nach Ansprechen auf eine Therapie mit Calcineurininhibitoren kann eine Therapie mit Azathioprin/Mercaptopurin (Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad 0) oder Vedolizumab (Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad 0) eingeleitet werden. Bei Ansprechen auf eine Therapie mit TNF-Antikörpern soll diese Therapie zur Remissionserhaltung fortgesetzt werden (Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A). Bei Ansprechen auf eine Therapie mit Tofacitinib sollte diese Therapie weiter fortgesetzt werden (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B).

Starker Konsens

Hintergrundinformation: Aufgrund der hohen Kolektomierate bei Patienten, die wegen eines steroidrefraktären Verlaufs eine Therapie mit Cyclosporin oder Tacrolimus erhielten, empfiehlt sich selbst bei 5-ASA-naiven Patienten die Durchführung einer remissionserhaltenden Therapie [364, 371, 401, 402]. Da Calcineurininhibitoren aufgrund der Nebenwirkungsraten nach spätestens 6 Monaten abgesetzt werden sollten, sollten zur Remissionserhaltung andere Substanzen wie beispielsweise Thiopurine eingesetzt werden. Retrospektive Analysen belegen, dass Thiopurine das Risiko einer Kolektomie nach Induktion mit Cyclosporin reduzieren [373, 402]. Insbesondere bei thiopurin-naiven Patienten empfiehlt sich ein überlappender Therapiebeginn mit Thiopurinen, sobald ein Ansprechen bzw. eine Remission mit einem Calcineurininhibitor erreicht wurde. Nach einer intravenösen Remissionsinduktion mit Cyclosporin kann eine überbrückende Therapie mit oralem CsA bis zur Erreichung des therapeutischen Effekts von Azathioprin durchgeführt werden. Neuerdings wird bei Patienten, die einen azathioprinrefraktären Verlauf aufweisen, nach erfolgreicher Remissionsinduktion mit Calcineurininhibitoren auch eine Erhaltungstherapie mit Vedolizumab vorgeschlagen [403]. Die remissionserhaltende Therapie mit TNF-Antikörpern nach entsprechender Remissionsinduktion wird unter der Empfehlung 3.33 ausführlich diskutiert. Die remissionserhaltende Therapie mit Tofacitinib wurde in der OCTAVE-Sustain-Studie untersucht [380]. Darin wurden Patienten aus der OCTAVE-1- und der OCTAVE-2-Studie mit Ansprechen auf Tofacitinib eingeschlossen. Die Remissionsrate betrug 34,3% zu Woche 52 bei Patienten in der 5-mg-Gruppe und 40,6% in der 10-mg-Gruppe versus 11,1% in der Placebogruppe ($p < 0,001$ für beide Vergleiche mit Placebo). Studien zur Sicherheit von Tofacitinib in der Langzeittherapie zeigen vergleichbare Nebenwirkungen zwischen Tofacitinib und Placebo mit Ausnahme einer numerischen Erhöhung der Rate an Herpes-Zoster-Infektionen bei den Patienten, die 5mg Tofacitinib zweimal täglich erhielt (2,1; 95%KI, 0,4–6,0) und statistisch höher bei den Patienten, die 10mg zweimal täglich erhielt (IR, 6,6; 95%-KI, 3,2–12,2) im Vergleich zu Placebo (IR, 1,0, 95%-KI, 0,0–5,4) [404]. Die STIKO empfiehlt daher eine Immunisierung mit dem neuen Herpes-Zoster-Totimpfstoff (Shingrix®) bei CU-Patienten ab einem Alter von 50 Jahren. In einem kürzlich veröffentlichten Rote-Hand-Brief wurde darauf hingewiesen, dass in einer derzeit laufenden klinischen Prüfung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA), die Tofacitinib 10mg zweimal täglich erhielten, ein erhöhtes Risiko von Lungenembolie und Gesamtmortalität beobachtet wurde. Die Studie umfasste Patienten mit RA im Alter ab 50 Jahren mit mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor. Bei dieser klinischen Prüfung war die Gesamtinzidenz von Lungenembolien im Studienarm mit Tofacitinib 10mg zweimal täglich im Vergleich zum Kontrollarm der Studie um das Fünffache erhöht. Patienten, die Tofacitinib erhalten, sollten daher ungeachtet des jeweiligen Anwendungsgebiets auf Zeichen und Symptome von Lungenembolie überwacht werden. Verschreibende Ärzte sollten die in der Fachinformation für Tofacitinib zugelassene Dosis der Erhaltungstherapie beachten, die für das Anwendungsgebiet CU 5mg zweimal täglich beträgt, sowie weitere Sicherheitsempfehlungen der EMA.

Colitis ulcerosa mit steroidabhängigem Verlauf

EMPFEHLUNG 3.30 (MODIFIZIERT 2019)

Patienten mit einer steroidabhängigen Colitis ulcerosa sollten mit einem Thiopurin (Evidenzgrad 2) oder TNF-Antikörpern (Evidenzgrad 1) (im Falle von Infliximab ggf. kombiniert mit einem Thiopurin (Evidenzgrad 2)) mit Vedolizumab (Evidenzgrad 2) oder mit Tofacitinib (Evidenzgrad 2) behandelt werden.

Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Hintergrundinformation: Die Wirksamkeit von Thiopurinen, TNF-Antikörpern, Vedolizumab und Tofacitinib bei der steroidabhängigen Verlaufsform einer Colitis ulcerosa wurde in verschiedenen Studien untersucht. Eine generelle Priorisierung bezüglich der Wahl der geeigneten Therapie bei Steroidabhängigkeit kann aufgrund fehlender Vergleichsstudien nicht gegeben werden. Die Wahl des Therapeutikums ist u.a. abhängig von der Aktivität der Erkrankung, dem Alter und den Komorbiditäten des Patienten, dem potenziellen Nebenwirkungsprofil, dem klinischen Remissionsdruck, den Kosten sowie dem Patientenwunsch und letztlich der persönlichen Erfahrung in der Anwendung der entsprechenden Substanz. (...)

Colitis ulcerosa mit nicht ausreichendem Ansprechen auf eine Therapie mit Thiopurinen

EMPFEHLUNG 3.31 (MODIFIZIERT 2019)

Patienten mit leichter bis mittelschwerer Colitis ulcerosa, die nicht ausreichend auf eine Therapie mit Thiopurinen ansprechen, sollten mit TNF-Antikörpern (Evidenzgrad 1) (im Fall von Infliximab ggf. in Kombination mit Thiopurinen (Evidenzgrad 2), mit Vedolizumab (Evidenzgrad 2) oder mit Tofacitinib (Evidenzgrad 2)) behandelt werden.

Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Hintergrundinformation: Nach Ausschluss infektiöser Komplikationen sollte bei Versagen einer immunsuppressiven Therapie eine Behandlung mit Biologika erfolgen, sofern diesbezüglich keine Kontraindikationen vorliegen. Grundsätzlich kann eine Therapie mit Integrin-Antikörpern auch schon vor einem Einsatz mit TNF-Antikörpern erfolgen. Infliximab, Adalimumab, Golimumab und Vedolizumab wurden sämtlich in Studien zur Behandlung der CU bei Patienten, die refraktär auf Thiopurine sind, untersucht. (...)

Es liegen nur wenige Daten zur Wirkung einer zweiten anti-TNF-Substanz nach Versagen einer anti-TNF-Therapie vor. Bezüglich Vedolizumab wurden bei der GEMINI-1-Studie 48% Patienten mit vorangegangenen Versagen einer anti-TNF-Therapie eingeschlossen. In Subanalysen gab es keine signifikanten Unterschiede dieser Subgruppe zur gesamten Studienpopulation, was nahelegt, dass Patienten mit vorangegangenen anti-TNF-Versagen ein ähnliches Outcome haben wie anti-TNF-naïve Patienten. In die OCTAVE-1- und die OCTAVE-2-Studie zur Wirksamkeit von Tofacitinib bei CU wurden Patienten mit vorangegangenen Therapieversagen auf Azathioprin eingeschlossen. Ca. 70% der Patienten in allen OCTAVE-Studien wurden mit Thiopurinen vorbehandelt. (...) Damit stellt Tofacitinib eine Option für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer CU dar, die refraktär auf eine Therapie mit Thiopurinen sind. Da keine vergleichenden Studiendaten vorliegen, kann keine Rangfolge der Therapieoptionen nach Versagen einer Thiopurintherapie empfohlen werden. Neben einigen Fallserien, die den Einsatz von Tacrolimus bei CU unterstützen [249, 416], gibt es keine kontrollierten klinischen Studien zu dieser Therapie bei Patienten mit Versagen einer immunsuppressiven Therapie. Mit den Patienten sollten die Vorzüge und Risiken einer kombinierten immunsuppressiven Therapie auch im Vergleich zur Option einer operativen Therapie kritisch besprochen werden. Das Vorgehen bei

Patienten mit schwerer Colitis ulcerosa und nicht ausreichendem Ansprechen auf eine Therapie mit Thiopurinen wird unter der Empfehlung 3.31 besprochen.

Colitis ulcerosa mit primärem oder sekundärem Therapieversagen unter einer Therapie mit TNF-Antikörpern

EMPFEHLUNG 3.32 (MODIFIZIERT 2019)

Patienten mit primärem Versagen auf eine Therapie mit TNF-Antikörpern sollten mit Vedolizumab (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B), Tofacitinib (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B) oder Calcineurininhibitoren (Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B) behandelt werden. Patienten mit mittelschwerer Colitis ulcerosa mit sekundärem Versagen auf eine Therapie mit TNF-Antikörpern sollten mit alternativen TNF-Antikörpern (Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B), Vedolizumab (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B), Tofacitinib (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B) oder Calcineurininhibitoren (Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B) behandelt werden. Eine Proktokolektomie sollte in Erwägung gezogen werden (Expertenkonsens, Empfehlung).

Starker Konsens

Hintergrundinformation: Bei der Frage, welche Therapieoptionen bei einem Therapieversagen auf TNF-Antikörper zur Verfügung stehen, ist die Differenzierung zwischen primärem Nichtansprechen oder einem sekundären Therapieversagen von klinischer Bedeutung. Grundsätzlich sollte auch bei primärem Therapieversagen eines TNF-Antagonisten die Möglichkeit einer Therapieintensivierung durch Dosiserhöhung in Betracht gezogen werden. Insbesondere bei endoskopisch starker Entzündung können durch den sogenannten „fecal loss“ applizierte Antikörper über den Darm verloren gehen und eine Dosiserhöhung notwendig sein [388]. Bei einem primären Therapieversagen hängt die Wahl der weiteren Therapie ansonsten entscheidend von dem Remissionsdruck ab. Bei hoher Krankheitsaktivität würde eher die Entscheidung zugunsten des Einsatzes eines Calcineurininhibitors fallen, da damit eine rasche Remissionsinduktion zu erwarten ist. Bei geringgradiger Entzündungsaktivität mit geringerem Remissionsdruck kann auch der Einsatz von Vedolizumab in Erwägung gezogen werden. Der Wechsel von einem TNF-Antikörper auf einen anderen TNF-Antikörper ist bei primärem Therapieversagen nur mit einer geringen Aussicht auf Erfolg in etwa 30% der Fälle verbunden [417], sodass dazu nicht geraten werden kann.

Anders stellt sich die Situation bei sekundärem Therapieversagen dar. In der ULTRA-2-Studie wurde der co-primäre Endpunkt einer klinischen Remission an Woche 16 in der Subgruppe von Patienten mit anti-TNF-Versagen im Vorfeld nicht erreicht; der weitere klinische co-primäre Endpunkt einer klinischen Remission an Woche 52 wurde erreicht (10,2% unter Adalimumab vs. 3,0% unter Plazebo, $p=0,039$). Der Unterschied war bei diesem und anderen Endpunkten geringer als bei anti-TNF-naiven Patienten. Der sekundäre Endpunkt einer steroidfreien Remission an Woche 52 unter den Patienten, die zur Baseline unter Steroiden standen, wurde unter den anti-TNF-Versagern nicht erreicht. In einer Metaanalyse wurden 8 Studien, bei denen das Ansprechen auf eine Zweitlinientherapie mit einem TNF-Antikörper nach sekundärem Versagen einer primären TNF-Antikörper Therapie untersucht wurde, ausgewertet. In allen Studien wurde von Infliximab auf Adalimumab gewechselt, die Ansprechraten lagen dabei zwischen 23% und 92%, die Remissionsraten zwischen 0% und 50% [417]. Wenngleich die Studien sehr heterogen sind und keine gepoolte Datenanalyse erlauben, rechtfertigt die derzeitige Datenlage doch einen versuchsweisen Wechsel von einem auf einen zweiten Antikörper. In der GEMINI-1 Studie, in der 48% der Patienten anti-TNF-Versager waren, war die Remissionsrate unabhängig von einer vorangegangenen Therapie mit TNF-Antikörper [408]. In einer deutschen Kohortenstudie waren 25% der Patienten mit Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn nach 14 Wochen in klinischer Remission [418]. Daten zur Wirkung von TNF-Antikörpern nach primärem Therapieversagen von Vedolizumab liegen zurzeit nicht vor. In der OCTAVE-1- und der OCTAVE-2-Studie zur Wirksamkeit von Tofacitinib bei CU wurden Patienten mit vorangegangenem Therapieversagen auf TNF-Antikörper eingeschlossen. Ca. 50% der Patienten in den OCTAVE-Studien wurden mit TNF-Antikörpern vorbehandelt [380]. (...) Basierend auf den Ergebnissen der

OCTAVE-Studien stellt Tofacitinib eine Therapieoption bei Patienten mit einem Versagen auf einen TNF-Antikörper dar. Eine generelle Priorisierung bezüglich der Wahl der geeigneten Therapie bei Versagen einer TNF-Antikörper-Therapie kann aufgrund fehlender Vergleichsstudien nicht gegeben werden. Da es sich bei den Patienten mit primärem oder sekundärem Therapieversagen auf einen TNF-Antikörper grundsätzlich um eine sehr kranke und häufig „austherapierte“ Patientenpopulation handelt, sollte in dieser Situation die Möglichkeit einer Proktokolektomie immer mit in Erwägung gezogen und mit den Patienten diskutiert werden.

Remissionserhaltung bei kompliziertem Verlauf einer Colitis ulcerosa

EMPFEHLUNG 3.33

Nach Erreichen einer Remission sollte eine remissionserhaltende Therapie mit Thiopurinen bei Patienten mit milder bis moderater Erkrankungsaktivität eingesetzt werden, wenn frühe oder gehäufte Schübe unter einer optimal dosierten Therapie mit 5-Aminosalizylaten auftreten oder eine Unverträglichkeit gegen 5-Aminosalizylate besteht (Evidenzgrad 1), wenn ein steroidabhängiger Erkrankungsverlauf besteht (Evidenzgrad 2) oder wenn ein Ansprechen auf eine remissionsinduzierende Therapie mit Ciclosporin oder Tacrolimus besteht (Evidenzgrad 3)

Empfehlungsgrad B, starker Konsens

EMPFEHLUNG 3.34 (MODIFIZIERT 2019)

Bei Patienten, die auf eine remissionsinduzierende Therapie mit TNF-Antikörpern ansprechen, ist eine remissionserhaltende Therapie mit TNF-Antikörpern mit oder ohne Thiopurinen sinnvoll.

Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Bei Patienten, die auf eine Induktionstherapie mit Vedolizumab ansprechen, ist eine Remissionserhaltung mit Vedolizumab sinnvoll.

Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Bei Ansprechen auf eine Induktionstherapie mit Tofacitinib sollte diese Therapie weiter fortgesetzt werden.

Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

EMPFEHLUNG 3.35

Methotrexat, Ciclosporin und Tacrolimus sollten zur Remissionserhaltung der Colitis ulcerosa nur in Ausnahmesituationen eingesetzt werden.

Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

EMPFEHLUNG 3.36 (MODIFIZIERT 2019)

Aufgrund fehlender Evidenz kann keine Empfehlung zur Dauer einer Remissionserhaltung mit Thiopurinen, TNF-Antikörpern, Tofacitinib und Vedolizumab gemacht werden. Eine langfristige Fortsetzung der Remissionserhaltung wird aber häufig notwendig sein.

Expertenkonsens, starker Konsens

EMPFEHLUNG 3.38

Ein therapeutisches Drug Monitoring kann unter einer Therapie mit Thiopurinen, TNF-Antikörpern und Vedolizumab durchgeführt werden, wenn dadurch eine klinische Entscheidung unterstützt wird.

Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens

Unter einer Therapie mit Calcineurininhibitoren sollen regelmäßig Spiegelbestimmungen durchgeführt werden.

Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens

Gionchetti P et al., 2017 [14]

Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD)

Use of corticosteroids and immunosuppressive drugs in inflammatory bowel disease: Clinical practice guidelines of the Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

The Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) has prepared clinical practice guidelines to help physicians prescribe corticosteroids and immunosuppressive drugs for these patients.

MethodikGrundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Literature search was performed by each expert before the meeting held in Bologna e by Authors between 2013 and 2016 in order to include articles published until September 2016. For literature search, PubMed, Embase and the Cochrane database were used.

LoE/GoR

- the 2011 version of the “Levels of evidence” of the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine was used.

Recommendations**3.1.1. Severe ulcerative colitis**

Statement 4

Patients with severe active UC of any extent should be admitted to hospital for intensive treatment [LE: 5; GR: D]. Patients are best cared for jointly by a gastroenterologist and a surgeon, who should assess the possibility of surgery at admission and daily thereafter [LE: 5; GR: D].

Statement 5

Intravenous corticosteroids are the mainstay of therapy for severe acute UC [LE: 1b; GR: B]. Type of steroid and optimal daily dose have not been formally investigated. Treatment with methylprednisolone (0.75–1 mg/kg daily) or hydrocortisone (100 mg q.i.d.) seems to be equally effective [LE: 5; GR: D]. Different modalities of intravenous administration (continuous infusion or bolus) are equally effective [LE: 1b; GR: A].

Statement 6

Improvement in severe UC should be assessed by a combination of clinical, biochemical and radiological tests [LE: 2b; GR: B]. Patients with severe acute UC who do not improve within 3–5 days of intensive medical therapy should be either referred for surgery or offered second-line therapies [LE: 2b; GR: B]. Second-line therapy with either cyclosporine [LE: 1b; GR: B] or infliximab [LE: 1b; GR: B] is appropriate. Failure to improve within 4–7 days from starting second-line treatment is an indication for surgery [LE: 5; GR: D].

(...)

3.1.2.2. Extensive ulcerative colitis.

Statement 8

Traditional oral corticosteroids are highly effective in the treatment of extensive mild to moderate active UC, but given the high risk of side effects, should be used as second-line therapy (after failure of oral plus topical mesalazine) or for prompt relief of symptoms [LE: 1b; GR: A]. Oral BDP, alone or combined with oral mesalazine, is more effective than mesalazine alone [LE: 1b; GR: A].

- Remission: maintenance with immunosuppressive therapies

3.2.1. Azathioprine and mercaptopurine

Statement 9

Thiopurines are recommended for patients with steroid-dependent UC [LE: 1a; GR: A] and for patients in whom cyclosporine was used to induce remission [LE: 3; GR: C]. Thiopurines can also be considered as a treatment for a severe attack of UC in patients responding to intensive intravenous steroids for the induction of remission [LE: 5; GR: D]. In thiopurine-naïve patients responding to infliximab for the induction of remission, azathioprine or mercaptopurine can be considered an alternative to infliximab for maintenance of remission [LE: 5; GR: D]. Thiopurines are an option in patients who have experienced early or frequent relapses while taking mesalazine at optimal dose or who are intolerant to mesalazine [LE: 5; GR: D]. Addition or continuation of oral mesalazine is recommended but special attention must be given to the possible occurrence of myelotoxicity [LE: 5; GR: D]. The switch to mercaptopurine may be considered in UC patients with azathioprine intolerance [LE: 3; GR: C]. Thiopurines can be given for at least 5 years [LE: 5; GR: D].

3.2.2. Methotrexate

Statement 10

Methotrexate is not indicated in the maintenance of remission in patients with steroid-dependent chronic active UC [LE: 1b; GR: B].

NICE, 2019 [24] & [4].

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Ulcerative colitis Management in adults, children and young people.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

covers the management of ulcerative colitis in children, young people and adults. It aims to help professionals to provide consistent high-quality care and it highlights the importance of advice and support for people with ulcerative colitis.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;

- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- May 2019: This guideline is an update of NICE guideline CG166 (published June 2013) and replaces it.
 - o We have reviewed the evidence on inducing remission for people with mild-to-moderate ulcerative colitis. These recommendations are marked [2019].
 - o Recommendations marked [2008] or [2013] last had an evidence review in 2008 or 2013. In some cases minor changes have been made to the wording to bring the language and style up to date, without changing the meaning.

LoE/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)

Recommendations

Treating mild-to-moderate ulcerative colitis

Extensive disease

- To induce remission in people with a mild-to-moderate first presentation or inflammatory exacerbation of extensive ulcerative colitis, offer a topical aminosalicylate and a high-dose oral aminosalicylate as first-line treatment. [2019]
- If remission is not achieved within 4 weeks, stop the topical aminosalicylate and offer a high-dose oral aminosalicylate with a time-limited course of an oral corticosteroid. [2019]
- For people who cannot tolerate aminosalicylates, consider a time-limited course of an oral corticosteroid. [2019]

Biologics and Janus kinase inhibitors for moderately to severely active ulcerative colitis: all extents of disease

- For guidance on biologics and Janus kinase inhibitors for treating moderately to severely active ulcerative colitis, see the NICE technology appraisal guidance on:
 - o infliximab, adalimumab and golimumab for moderately to severely active ulcerative colitis [22]
 - 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.
 - 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).

- 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.
- 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:
- 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.
- o vedolizumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis [25]
 - 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.
 - Vedolizumab should be given until it stops working or surgery is 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.
- o tofacitinib for moderately to severely active ulcerative colitis [23]
 - Tofacitinib is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating moderately to severely active ulcerative colitis in adults when conventional therapy or a biological agent cannot be tolerated or the disease has responded inadequately or lost response to treatment. It is recommended only if the company provides tofacitinib with the discount agreed in the commercial arrangement.

Treating acute severe ulcerative colitis: all extents of disease

The multidisciplinary team

- For people admitted to hospital with acute severe ulcerative colitis:
 - o ensure that a gastroenterologist and a colorectal surgeon collaborate to provide treatment and management
 - o ensure that the composition of the multidisciplinary team is appropriate for the age of the person
 - o seek advice from a paediatrician with expertise in gastroenterology when treating a child or young person

- o ensure that the obstetric and gynaecology team is included when treating a pregnant woman. [2013]

Step 1 therapy

- For people admitted to hospital with acute severe ulcerative colitis (either a first presentation or an inflammatory exacerbation):
 - o offer intravenous corticosteroids to induce remission and
 - o assess the likelihood that the person will need surgery. [2013]
- Consider intravenous ciclosporin or surgery for people:
 - o who cannot tolerate or who decline intravenous corticosteroids or
 - o for whom treatment with intravenous corticosteroids is contraindicated.
 Take into account the person's preferences when choosing treatment. [2013]

Step 2 therapy

- Consider adding intravenous ciclosporin to intravenous corticosteroids or consider surgery for people:
 - o who have little or no improvement within 72 hours of starting intravenous corticosteroids or
 - o whose symptoms worsen at any time despite corticosteroid treatment.
 Take into account the person's preferences when choosing treatment. [2013]
- Infliximab is recommended as an option for the treatment of acute exacerbations of severely active ulcerative colitis only in patients in whom ciclosporin is contraindicated or clinically inappropriate, based on a careful assessment of the risks and benefits of treatment in the individual patient. [2008]
- In people who do not meet the criterion above, infliximab should only be used for the treatment of acute exacerbations of severely active ulcerative colitis in clinical trials. [2008]

Maintaining remission in people with ulcerative colitis

All extents of disease

- Consider oral azathioprine[6] or oral mercaptopurine to maintain remission:
 - o after 2 or more inflammatory exacerbations in 12 months that require treatment with systemic corticosteroids or
 - o if remission is not maintained by aminosaliclates. [2013]
- To maintain remission after a single episode of acute severe ulcerative colitis:
 - o consider oral azathioprine or oral mercaptopurine
 - o consider oral aminosaliclates if azathioprine and/or mercaptopurine are contraindicated or the person cannot tolerate them. [2013]

Feuerstein JD et al., 2020 [8] & Singh S et al., 2020[28].

American Gastroenterological Association (AGA)

AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

(...) focuses on drugs and treatment strategies for the management of adult (18 years and older) outpatients with moderate to severe UC.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- focuses on drugs and treatment strategies for the management of adult (18 years and older) outpatients with moderate to severe UC on May 2018.

LoE/GoR

- GRADE approach

Table 2. GRADE Definitions of Quality and Certainty of the Evidence

Quality grade	Definition
High	We are very confident that the true effect lies close to the estimate of the effect
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate. The true effect is likely to be close to the estimate of effect, but there is a possibility that it is substantially different.
Low	Our confidence in the estimate is limited. The true effect may be substantially different from the estimate of effect.
Very low	We have very little confidence in the effect estimate. The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect
Evidence gap	Available evidence is insufficient to determine true effect

Table 3. GRADE Definitions on Strength of Recommendation and Guide to Interpretation

Strength of recommendation	Wording in the guideline	For the patient	For the clinician
Strong	"The AGA recommends..."	Most individuals in this situation would want the recommended course and only a small proportion would not.	Most individuals should receive the recommended course of action. Formal decision aids are not likely to be needed to help individuals make decisions consistent with their values and preferences.
Conditional	"The AGA suggests..."	The majority of individuals in this situation would want the suggested course, but many would not.	Different choices would be appropriate for different patients. Decision aids may be useful in helping individuals in making decisions consistent with their values and preferences. Clinicians should expect to spend more time with patients when working towards a decision.
No recommendation	"The AGA makes no recommendation..."	—	The confidence in the effect estimate is so low that any effect estimate is speculative at this time.

Recommendations

Recommendations	Strength of recommendation	Quality of evidence
1. In adult outpatients with moderate to severe UC, the AGA recommends using infliximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab, tofacitinib, or ustekinumab over no treatment. (Medications are ordered based on year of approval by the US FDA.)	Strong	Moderate
2a. In adult outpatients with moderate to severe UC who are naïve to biologic agents, the AGA suggests using infliximab or vedolizumab rather than adalimumab, for induction of remission. Comment: Patients, particularly those with less severe disease, who place higher value on the convenience of self-administered subcutaneous injection, and a lower value on the relative efficacy of medications, may reasonably chose adalimumab as an alternative.	Conditional	Moderate
2b. In adult outpatients with moderate to severe UC who are naïve to biologic agents, the AGA recommends that tofacitinib only be used in the setting of a clinical or registry study. (No recommendation, knowledge gap) Comment: Updated FDA recommendations (July 26, 2019) on indications for use of tofacitinib in UC recommends its use only after failure of or intolerance to TNF- α antagonists.	No recommendation	Knowledge gap
2c. In adult outpatients with moderate to severe UC who have previously been exposed to infliximab, particularly those with primary nonresponse, the AGA suggests using ustekinumab or tofacitinib rather than vedolizumab or adalimumab for induction of remission.	Conditional	Low
3a. In adult outpatients with active moderate to severe UC, the AGA suggests against using thiopurine monotherapy for induction of remission.	Conditional	Very low
3b. In adult outpatients with moderate to severe UC in remission, the AGA suggests using thiopurine monotherapy rather than no treatment for maintenance of remission.	Conditional	Low
3c. In adult outpatients with moderate to severe UC, the AGA suggests against using methotrexate monotherapy for induction or maintenance of remission.	Conditional	Low
4a. In adult outpatients with active moderate to severe UC, the AGA suggests using biologic monotherapy (TNF- α antagonists, vedolizumab, or ustekinumab) or tofacitinib rather than thiopurine monotherapy for induction of remission.	Conditional	Low
4b. In adult outpatients with moderate to severe UC in remission, the AGA makes no recommendation in favor of or against using biologic monotherapy or tofacitinib rather than thiopurine monotherapy for maintenance of remission.	No recommendation	Knowledge gap
5a. In adult outpatients with moderate to severe UC, the AGA suggests combining TNF- α antagonists, vedolizumab or ustekinumab with thiopurines or methotrexate rather than biologic monotherapy. Comment: Patients, particularly those with less severe disease, who place higher value on the safety of biologic monotherapy and lower value on the efficacy of combination therapy may reasonably chose biologic monotherapy.	Conditional	Low
5b. In adult outpatients with moderate to severe UC, the AGA suggests combining TNF- α antagonists, vedolizumab, or ustekinumab with thiopurines or methotrexate rather than thiopurine monotherapy.	Conditional	Low
6. In adult outpatients with moderate to severe UC, the AGA suggests early use of biologic agents with or without immunomodulator therapy rather than gradual step up after failure of 5-ASA. Comment: Patients, particularly those with less severe disease, who place higher value on the safety of 5-ASA therapy and lower value on the efficacy of biologic agents or tofacitinib may reasonably chose gradual step therapy with 5-ASA therapy.	Conditional	Very low
7. In adult outpatients with moderate to severe UC who have achieved remission with biologic agents and/or immunomodulators or tofacitinib, the AGA suggests against continuing 5-ASA for induction and maintenance of remission.	Conditional	Very low
8. In hospitalized adult patients with ASUC, the AGA suggests using intravenous methylprednisolone dose equivalent of 40–60 mg/d rather than higher doses of intravenous corticosteroids.	Conditional	Very low
9. In hospitalized adult patients with acute severe UC without infection, the AGA suggests against	Conditional	Very low
10. In hospitalized adult patients with ASUC refractory to intravenous corticosteroids, the AGA suggests using infliximab or cyclosporine.	Conditional	Low
11. In hospitalized adult patients with acute severe UC being treated with infliximab, the AGA makes no recommendation on routine use of intensive vs standard infliximab dosing.	No recommendation	Knowledge gap

Lamb CA et al., 2019 [17].

British Society of Gastroenterology (BSG)

British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Management of inflammatory bowel disease in adults over 16 years.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;

- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: every 2 years

Recherche/Suchzeitraum:

- Searches of the Medline and EMBASE databases were performed in March 2017 and updated in March 2018

LoE/GoR

- GRADE

Recommendations for UC

- We recommend that moderate to severe ulcerative colitis should be treated with oral corticosteroids such as prednisolone 40 mg daily weaning over 6–8 weeks (GRADE: strong recommendation, high-quality evidence. Agreement: 100%).
- We recommend that oral 5-ASA should be the standard maintenance medical therapy in ulcerative colitis (GRADE: strong recommendation, high-quality evidence). We recommend that the choice of formulation should consider patient preference, likely adherence and cost. Once daily dosing is effective (GRADE: strong recommendation, high-quality evidence) and may improve adherence (Agreement: 100%).
- We recommend that ulcerative colitis patients on maintenance therapy with high-dose mesalazine, who required two or more courses of corticosteroids in the past year, or who become corticosteroid-dependent or refractory, require treatment escalation with thiopurine (GRADE: strong recommendation, moderate-quality evidence), anti-TNF therapy (GRADE: strong recommendation, high-quality evidence), vedolizumab (GRADE: strong recommendation, high-quality evidence) or tofacitinib (GRADE: strong recommendation, high-quality evidence). The choice of drug should be determined by clinical factors, patient choice, cost, likely adherence and local infusion capacity (Agreement: 96.6%).
- We recommend that vedolizumab can be used in the induction and maintenance of remission of ulcerative colitis in patients where anti-TNF treatment has failed (GRADE: strong recommendation, high-quality evidence. Agreement: 97.7%).
- We recommend that tofacitinib can be used in the induction and maintenance of remission of ulcerative colitis in patients where anti-TNF treatment has failed (GRADE: strong recommendation, high-quality evidence. Agreement: 91.1%).

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 3 of 12, March 2020)
am 31.03.2020**

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Colitis, Ulcerative] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Inflammatory Bowel Diseases] this term only
3	colitis:ti,ab,kw NEAR/3 (ulcerosa OR ulcerative):ti,ab,kw
4	(inflammatory NEXT bowel NEXT disease*):ti
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Mar 2015 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 31.03.2020

#	Suchfrage
1	colitis, ulcerative/therapy[mh]
2	inflammatory bowel disease/therapy[mh:noexp]
3	inflammatory bowel disease/drug therapy[mh:noexp]
4	(ulcerative colitis[tiab]) OR (colitis ulcerosa[tiab])
5	(inflammatory bowel disease[ti]) OR (inflammatory bowel diseases[ti])
6	((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
7	(#1 OR #2 OR #3 OR ((#4 OR #5) AND #6))
8	(#7) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment

	outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp] OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])))) OR (((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
9	(#8) AND ("2015/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
11	(#10) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
12	(#11) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 31.03.2020

#	Suchfrage
1	colitis, ulcerative[mh]
2	inflammatory bowel disease[mh:noexp]
3	(ulcerative colitis[tiab]) OR (colitis ulcerosa[tiab])
4	(inflammatory bowel disease[tj]) OR (inflammatory bowel diseases[tj])
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[tj])
7	(#6) AND ("2015/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Bonovas S, Fiorino G, Allocca M, Lytras T, Nikolopoulos GK, Peyrin-Biroulet L, et al.** Biologic therapies and risk of infection and malignancy in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14(10):1385-1397.
2. **Bonovas S, Lytras T, Nikolopoulos G, Peyrin-Biroulet L, Danese S.** Systematic review with network meta-analysis: comparative assessment of tofacitinib and biological therapies for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47(4):454-465.
3. **Bonovas S, Nikolopoulos GK, Lytras T, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Danese S.** Comparative safety of systemic and low-bioavailability steroids in inflammatory bowel disease: Systematic review and network meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84(2):239-251.
4. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** CADTH Canadian drug expert committee recommendation: Infliximab biosimilar (Renflexis) [online]. Ottawa (CAN): CADTH; 2018. [Zugriff: 03.04.2020]. (Common drug review). URL: <https://www.cadth.ca/infliximab-20>.
5. **Choy MC, Seah D, Faleck DM, Shah SC, Chao CY, An YK, et al.** Systematic review and meta-analysis: optimal salvage therapy in acute severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2019;25(7):1169-1186.
6. **Damiao A, de Azevedo MFC, Carlos AS, Wada MY, Silva TVM, Feitosa FC.** Conventional therapy for moderate to severe inflammatory bowel disease: A systematic literature review. *World J Gastroenterol* 2019;25(9):1142-1157.
7. **Davies SC, Hussein IM, Nguyen TM, Parker CE, Khanna R, Jairath V.** Oral Janus kinase inhibitors for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2020(1):Cd012381. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012381.pub2>.
8. **Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, Siddique SM, Falck-Ytter Y, Singh S.** AGA Clinical practice guidelines on the management of moderate to severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2020;158(5):1450-1461.
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Arzneimittel-Richtlinie: Anlage III; Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse von sonstigen Produkten; zuletzt geändert am 15. Februar 2019 [online]. Berlin (GER): GBA; 2019. [Zugriff: 03.04.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-520/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkung_2019-02-15.pdf.

10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX - Festbetragsgruppenbildung; Infliximab, Gruppe 1, in Stufe 1 nach § 35 Abs. 1 SGB V vom 17. November 2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 03.04.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3132/2017-11-17_AM-RL-IX_Infliximab_G1S1_BAnz.pdf.
11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 08.01.2015 - Vedolizumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2015. [Zugriff: 03.04.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-125/2015-01-08_Geltende-Fassung_Vedolizumab_D-122%20.pdf.
12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 21.02.2019 - Tofacitinib (neues Anwendungsgebiet: Colitis Ulcerosa) [online]. Berlin (GER): GBA; 2019. [Zugriff: 03.04.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-380/2019-02-21_Geltende-Fassung_Tofacitinib-nAWG_D-374.pdf.
13. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Heilmittel-Richtlinie/HeilM-RL); Zweiter Teil - Zuordnung der Heilmittel zur Indikation (Heilmittelkatalog); zuletzt geändert am 21. September 2017 [online]. Berlin (GER): GBA; 2018. [Zugriff: 03.04.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1484/HeilM-RL_2017-09-21_iK-2018-01-01.pdf.
14. **Gionchetti P, Rizzello F, Annese V, Armuzzi A, Biancone L, Castiglione F, et al.** Use of corticosteroids and immunosuppressive drugs in inflammatory bowel disease: Clinical practice guidelines of the Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease. *Dig Liver Dis* 2017;49(6):604-617.
15. **Kucharzik T, Dignass AU, Atreja A, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K, et al.** Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) [online]. AWMF-Registernummer 021/009. 28.11.2019 (Addendum). Berlin: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2019. [Zugriff: 03.04.2020]. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-009.html>.
16. **Kucharzik T, Dignass AU, Atreja A, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K, et al.** Leitlinienreport der aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) [online]. AWMF-Registernummer 021-009. 28.11.2019 (Addendum). Berlin: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2019. [Zugriff: 03.04.2020]. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-009.html>.
17. **Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al.** British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2019;68(Suppl 3):s1-s106.

18. **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://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008655.pub3>.
19. **Ma C, Lee JK, Mitra AR, Teriaky A, Choudhary D, Nguyen TM, et al.** Systematic review with meta-analysis: efficacy and safety of oral Janus kinase inhibitors for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;50(1):5-23.
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. **Mocko P, Kawalec P, Pilc A.** Safety profile of biologic drugs in the treatment of inflammatory bowel diseases: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Drug Investig* 2017;37(1):25-37.
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: 03.04.2020]. (Technology appraisal guidance; Band 329). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta329/chapter/1-Guidance#>.
23. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Tofacitinib for moderately to severely active ulcerative colitis [online]. London (GBR): NICE; 2018. [Zugriff: 03.04.2020]. (Technology appraisal guidance; Band 547). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta547/chapter/1-Recommendations>.
24. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Ulcerative colitis: management [online]. London (GBR): NICE; 2019. [Zugriff: 03.04.2020]. (NICE guideline; Band NG 130). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng130>.
25. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Vedolizumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis [online]. London (GBR): NICE; 2015. [Zugriff: 03.04.2020]. (Technology appraisal guidance; Band 342). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta342/chapter/1-Guidance>.
26. **Paschos P, Katsoula A, Giouleme O, Sarigianni M, Liakos A, Athanasiadou E, et al.** Tofacitinib for induction of remission in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol* 2018;31(5):572-582.
27. **Paschos P, Katsoula A, Salanti G, Giouleme O, Athanasiadou E, Tsapas A.** Systematic review with network meta-analysis: the impact of medical interventions for moderate-to-severe ulcerative colitis on health-related quality of life. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48(11-12):1174-1185.
28. **Singh S, Allegretti JR, Siddique SM, Terdiman JP.** AGA Technical review on the management of moderate to severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2020;158(5):1465-1496.
29. **Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, Murad MH.** Systematic review with network meta-analysis: first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47(2):162-175.

30. **Singh S, Murad MH, Fumery M, Dulai PS, Sandborn WJ.** First- and second-line pharmacotherapies for patients with moderate to severely active ulcerative colitis: an updated network meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020.
31. **Timmer A, Patton PH, Chande N, McDonald JWD, MacDonald JK.** Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2016(5):Cd000478. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000478.pub4>.
32. **Wang Y, Parker CE, Bhanji T, Feagan BG, MacDonald JK.** Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2016(4):Cd000543. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000543.pub4>.
33. **Wang Y, Parker CE, Feagan BG, MacDonald JK.** Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2016(5):Cd000544. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000544.pub4>.
34. **Wheat CL, Ko CW, Clark-Snustad K, Grembowski D, Thornton TA, Devine B.** Inflammatory Bowel Disease (IBD) pharmacotherapy and the risk of serious infection: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2017;17(1):52.
35. **Yang C, Huang J, Huang X, Huang S, Cheng J, Liao W, et al.** Risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with anti-tumour necrosis factor alpha agents: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2018;12(9):1042-1052.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. Verfo 5.
Kapitel § 7 Abs. 6**

2020-B-222

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

Was ist der Behandlungsstandard in der Behandlung “ erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen“?

Die derzeit gültige Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa (CU), die zuletzt 2019 aktualisiert wurde, beschreibt in verschiedenen Empfehlungen die Behandlungsstandards bei diesen Patientengruppen ¹.

Bei Therapieversagen auf eine konventionelle Therapie unterscheiden wir zwischen einem steroidabhängigem und einem steroidrefraktären Verlauf. Bezüglich der Therapie der steroidabhängigen Form der Colitis ulcerosa wird in der aktuellen CU-Leitlinie aufgeführt:

Empfehlung 3.30: „Patienten mit einer steroidabhängigen Colitis ulcerosa sollten mit einem Thiopurin (Evidenzgrad 2) oder TNF-Antikörpern (Evidenzgrad 1) (im Fall von Infliximab ggf. kombiniert mit einem Thiopurin (Evidenzgrad 2)), mit Vedolizumab (Evidenzgrad 2) oder mit Tofacitinib (Evidenzgrad 2) behandelt werden. (Empfehlungsgrad B, starker Konsens)“.

Empfehlung 3.26: „Patienten mit einer Colitis ulcerosa mit mittelschwerer bis schwerer Krankheitsaktivität, die unzureichend auf die Behandlung mit systemischen Steroiden ansprechen bzw. bei denen Kontraindikationen oder Intoleranzen vorliegen, sollten mit TNF-Antikörpern (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B), Tofacitinib (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B) oder mit Ciclosporin A (Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad B) oder Tacrolimus (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B) behandelt werden. Im Fall von Infliximab sollte vorzugsweise eine Kombinationstherapie mit einem Thiopurin eingesetzt werden (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B). Bei der Therapieentscheidung sollte eine Proktokolektomie mit in Erwägung gezogen werden (Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad B, starker Konsens)“.

Bezüglich der Patientengruppe, die eine sehr schwere Krankheitsaktivität aufweist (fulminanter Verlauf), führt die Leitlinie in der Empfehlung 3.27 aus: „Patienten mit einer Colitis ulcerosa mit fulminanter Krankheitsaktivität, die refraktär auf die Behandlung mit intravenösen Steroiden sind, sollten mit Infliximab (vorzugsweise als Kombinationstherapie mit einem Thiopurin) (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B) oder mit Ciclosporin A (Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad B) oder Tacrolimus (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B) behandelt werden. Eine Proktokolektomie sollte mit in Erwägung gezogen werden (Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad B, starker Konsens)“.

Bei Therapieversagen auf eine Therapie mit einem TNF-Antikörper wird in der Leitlinie empfohlen:

Empfehlung 3.32: „Patienten mit primärem Versagen auf eine Therapie mit TNF-Antikörpern sollten mit Vedolizumab (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B), Tofacitinib (Evidenzgrad 2,

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

Empfehlungsgrad B) oder Calcineurininhibitoren (Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B) behandelt werden. Patienten mit mittelschwerer Colitis ulcerosa mit sekundärem Versagen auf eine Therapie mit TNF-Antikörpern sollten mit alternativen TNF-Antikörpern (Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B), Vedolizumab, Tofacitinib (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B) (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B) oder Calcineurininhibitoren (Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B) behandelt werden. Eine Proktokolektomie sollte in Erwägung gezogen werden. (*Expertenkonsens, Empfehlung*). *Starker Konsens*“

Eine bisher nicht in der Leitlinie aufgeführte Therapieoption, die aber seit 2019 auch in Deutschland zugelassen und erstattungsfähig ist und die mutmaßlich in die für 2020 geplante Aktualisierung der Leitlinie Einzug halten wird, ist Ustekinumab. Ustekinumab wird sowohl bei der steroidabhängigen als auch bei der steroidrefraktären Verlaufsform der Erkrankung eingesetzt. In der aktualisierten Leitlinie wird Ustekinumab vermutlich bei den Empfehlungen 3.30, 3.26 und 3.32 mit aufgeführt werden.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf konventionelle Therapie oder auf ein oder auf mehrere Biologika unzureichend angesprochen haben oder eine Kontraindikation aufweisen“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Grundsätzlich ist festzuhalten, dass die Reihenfolge, in der die Substanzen in den Leitlinien-Empfehlungen aufgeführt sind, keine empfohlene Rangfolge bzw. Priorisierung darstellt. Da es bis auf die jüngst publizierte VARSITY-Studie ², die Adalimumab mit Vedolizumab bei der Behandlung der mittelschweren bis schweren Colitis ulcerosa in einer randomisierten Studie miteinander vergleicht, keine Head-to-Head Studien mit jeweiligem Vergleich der Einzelsubstanzen gibt, ist eine klare Priorisierung in der Rangfolge nicht möglich. Selbst die VARSITY-Studie erlaubt als Einzelstudie nicht die Empfehlung einer klaren Rangfolge, da Teilergebnisse der Studie keine eindeutige Aussage zulassen.

Allgemeingültige Kriterien für unterschiedliche Therapieentscheidungen, welche die Therapieoptionen bei Versagen auf die konventionelle Therapie oder auf ein oder auf mehrere Biologika determinieren, gibt es bisher nicht. Vor der Etablierung klarer Kriterien müssen weitere Studienergebnisse abgewartet werden.

Die Kriterien, die bei der Wahl der entsprechenden Biologika verwendet werden, sind individuell und umfassen die persönliche Erfahrung mit den jeweiligen Medikamenten, die Ergebnisse von Netzwerk-Metaanalysen, die unterschiedliche Substanzen in verschiedenen Krankheitsstadien miteinander vergleichen ^{3,4}, das Alter und Vorerkrankungen/Komorbiditäten der Patienten (z. B. Tumorerkrankungen, opportunistische Infekte, Herzinsuffizienz), die vermutete Latenz bis zum Wirkbeginn, potentielle Nebenwirkungen oder vorheriges Versagen anderer Therapien, der zu erwartende Wirkverlust über die Zeit sowie ein möglicher Schwangerschaftswunsch.

Eine Sondersituation stellt die fulminant verlaufende Colitis ulcerosa dar. Bei Versagen der konventionellen Therapie mit steroidrefraktärem Verlauf einer fulminanten CU würden diese Patienten entweder mit Cyclosporin/Tacrolimus i.v. oder mit Infliximab behandelt.

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

Ist eine Aufteilung der Patienten, die auf eine erstmalige Biologika Therapie unzureichend bzw. auf mehrere Biologika Therapien unzureichend angesprochen haben, sinnvoll?

Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen.

Eine Aufteilung der Patienten, die auf eine erstmalige Biologika-Therapie bzw. auf mehrere Biologika-Therapien unzureichend angesprochen haben, ergibt hinsichtlich der Stratifizierung der Therapieoptionen derzeit wenig Sinn. Die Gruppe der Patienten, die kein oder ein unzureichendes Ansprechen auf mehrere Biologika-Therapien hat, beschreibt grundsätzlich ein Patientenkollektiv, das aufgrund des Verlaufs als besonders kompliziert bzw. therapierefraktär angesehen werden muss. Auch diese Patienten werden mit den gleichen Biologika behandelt, wie diejenigen, die nur inkomplett auf ein Biologika angesprochen haben. Andere medikamentöse Therapieoptionen stehen dieser Patientengruppe derzeit nicht zur Verfügung. In der klinischen Praxis würde man sich bei den auf mehrere Biologika refraktären Patienten häufig – wie auch in der Leitlinie aufgeführt – für eine Proktokolektomie entscheiden.

(hier ergänzen – sofern verfügbar – auf welcher (Daten-)Grundlage basiert die Einschätzung; ggf. beifügen der zitierten Quellen)

Literatur

1. Kucharzik T, Dignass AU, Atreya R, et al. [August 2019 - AWMF-Registriernummer: 021-009]. Z Gastroenterol 2019;57:1321-1405.
2. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Jr., et al. Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. N Engl J Med 2019;381:1215-1226.
3. 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.
4. Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, et al. Systematic review with network meta-analysis: first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2018;47:162-175.