

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Tofacitinib (XELJANZ<sup>®</sup>)*

Pfizer Pharma GmbH  
als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers  
Pfizer Limited

### **Modul 3 B**

*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*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem  
Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	31
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	39
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	46
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	54
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	55
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	56
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	69
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	69
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	74
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	78
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	84
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	97
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	104
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	109
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	110
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	112
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	112
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	124
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	124
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	128
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	131
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	131
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	131

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Differenzialdiagnose von CU und MC nach (66).....	28
Tabelle 3-2: Unterkategorien der CU gemäß ICD-10-Kodierung .....	29
Tabelle 3-3: Einteilung einer CU entsprechend der Montreal -Klassifikation nach Ausdehnung und Krankheitsaktivität (133) .....	30
Tabelle 3-4: Einschränkungen der gegenwärtig für die Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven CU verfügbaren medikamentösen Therapieoptionen.....	37
Tabelle 3-5: Inzidenzzahlen der CU in Deutschland .....	41
Tabelle 3-6: Perioden-Prävalenzraten der CU in Deutschland .....	43
Tabelle 3-7: Fünf-Jahres-Prognosen für die Inzidenz der CU .....	45
Tabelle 3-8: Berechnung der Prävalenz der CU unter Annahme einer jährlichen Steigerung um 3,8% .....	45
Tabelle 3-9: Fünf-Jahres-Prognosen für die Prävalenz der CU .....	46
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	47
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten mit CU in Deutschland.....	49
Tabelle 3-12: Anzahl erwachsener Patienten mit einer CU-Erkrankung.....	49
Tabelle 3-13: Anzahl erwachsener Patienten mit einer aktiven CU-Erkrankung, die mit einem Biologikum behandelt werden.....	50
Tabelle 3-14: Anzahl erwachsener Patienten mit einer CU-Erkrankung, welche auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben oder nicht mehr ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen. ....	51
Tabelle 3-15: Anzahl erwachsener Patienten mit einer CU-Erkrankung, welche auf eine Therapie mit einem Biologikum unzureichend angesprochen haben oder nicht mehr ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen. ..	52
Tabelle 3-16: Zusammenfassung der Rechenschritte zur Ableitung der Patientenzahlen .....	53
Tabelle 3-17: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	54
Tabelle 3-18: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	71
Tabelle 3-19: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	74
Tabelle 3-20: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	75
Tabelle 3-21: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	79
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	85

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	91
Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt).....	93
Tabelle 3-25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	98
Tabelle 3-26: Angaben zu Kontraindikationen und Therapieanpassungen (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	105
Tabelle 3-27: Niedrige absolute Lymphozytenzahl .....	114
Tabelle 3-28: Niedrige absolute Neutrophilenzahl .....	114
Tabelle 3-29: Niedriger Hämoglobinwert .....	115
Tabelle 3-30: Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion .....	116
Tabelle 3-31: Dosisanpassung bei eingeschränkter Leberfunktion.....	116
Tabelle 3-32: Tofacitinib Risk-Management-Plan – Risikominimierungs-Maßnahmen.....	128

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Überblick über das Immunsystem des Darms im gesunden Zustand und bei CU, mit Fokus auf erprobte und vielversprechende therapeutische Angriffspunkte (nach (65)).....	18
Abbildung 2: Prädefinierte Kurven der Verlaufsformen der CU, jeweils von der Diagnose bis zum 10-Jahres-Follow-up von 373 nicht operierten Patienten aus der IBSEN-Kohorte (70) .....	20
Abbildung 3: Altersspezifischer Anteil an CU- oder MC-Erkrankten mit schwerem Verlauf in den Jahren 2008-2010. Quelle: Barmer GEK (13) .....	24
Abbildung 4: Behandlungsalgorithmus für CU unterschiedlichen Schweregrades aus (36) ...	34
Abbildung 5: Flussdiagramm zur Herleitung der Zielpopulation .....	48

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
5-ASA	5-Aminosalizylat
6-MP	6-Mercaptopurin
AK	Arzneimittelkosten
ALC	Absolute Lymphozytenzahl
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANC	Absolute Neutrophilenzahl
ANCA	Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
APC	Antigen-presenting cell
APU	Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmer
ARTIS	Antirheumatic Therapies in Sweden
ASCA	Antikörper gegen <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Area under the curve
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
AZA	Azathioprin
bDMARD	Biologische DMARD
BID	Zweimal täglich (lat. bis in die)
BIODABASER	Registro Español de Acontecimientos Adversos de Terapias Biológicas en Enfermedades Reumáticas
BSRBR	British Society for Rheumatology Biologics Register
CCR	Chemokinrezeptor
CED	Chronisch-entzündliche Darmerkrankung
C <sub>max</sub>	Maximal erreichte Serumkonzentration
CME	Continuing medical education
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease)
CU	Colitis ulcerosa
CYP	Cytochrom P450

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
DC	Dendritische Zelle
DDD	Defined Daily Dose
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DMARD	Krankheitsmodifizierendes antirheumatisches Arzneimittel (disease-modifying anti-rheumatic drug)
DNA	Desoxyribonukleinsäure
E. coli	<i>Eschericia coli</i>
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECCO	European Crohn's and Colitis Organisation
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ER	Endoplasmatisches Retikulum
ESR	Erythrozytensedimentationsrate
EU	Europäische Union
FI	Fachinformation
Gamma-GT	Gamma-Glutamyltransferase
GATA	(Basensequenz) GATA-bindender Transkriptionsfaktor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEK	Gmünder Ersatzkasse
GI	Gastrointestinal
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
Hb	Hämoglobin
HBc	Hepatitis Bc (engl. core); ein Teil des Hepatitis B Virus
HBs	Hepatitis Bs (engl. surface); ein Teil des Hepatitis B Virus
HBsAg	Hepatitis Bs-Antigen
HBV	Hepatitis-B-Virus
HDL	Lipoprotein-Cholesterin hoher Dichte
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
IBSEN	Inflammatory Bowel South-Eastern Norway
ICD-10(-GM)	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), 10. Revision (German Modification)
IFN	Interferon
IgA	Immunoglobulin A
IL	Interleukin
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
IPAA	Proktokolektomie mit ilealer J-Pouch-Anal-Anastomose
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
i.v.	Intravenös
JAK	Januskinase
JIA	Juvenile idiopathische Arthritis
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KI	Konfidenzintervall
LDL	Lipoprotein-Cholesterin niedriger Dichte
LFA	Leukozytenfunktion-assoziiertes Antigen (leukocyte function associated antigen)
LPS	Lipopolysaccharid
MAdCAM	Mucosal addressin cellular adhesion molecule
MC	Morbus Crohn
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex (major histocompatibility complex)
MLN	Mesenterialer Lymphknoten
MTX	Methotrexat
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
NKT-Zelle	Natürliche Killer-T-Zelle
NMSC	Nicht-melanozytärer Hautkrebs
NYHA	New York Heart Association
p.o.	Peroral (lat. per os)
PML	Progressive multifokale Leukoenzephalopathie

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
PPAR	Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor
PRR	Mustererkennungsrezeptor (pattern recognition receptor)
PsA	Psoriasis-Arthritis
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
RA	Rheumatoide Arthritis
RABBIT	Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie
RegIII $\gamma$	Regenerating islet-derived protein III $\gamma$
RMP	Risk-Management-Plan
RNA	Ribonukleinsäure
SGAM/SGIM	Schweizerischen Gesellschaft für Allgemeine/Innere Medizin
SGB	Sozialgesetzbuch
SNP	Single nucleotide polymorphism
STAT	Signal transducers and activators of transcription
TB	Tuberkulose
TGF	Transformierender Wachstumsfaktor (transforming growth factor)
Th	T-Helfer-Zelle
TNF	Tumornekrosefaktor
TYK	Tyrosinkinase
VZV	Varicella-Zoster-Virus
ZK	Zusatzkosten
ZNS	Zentrales Nervensystem
zRMM	Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

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 (Anwendungsgebiet B des vorliegenden Nutzendossiers).

Für dieses Anwendungsgebiet wurden folgende zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) bestimmt:

- Zum einen umfasst das vorliegende Anwendungsgebiet von Tofacitinib Patienten, welche auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben oder nicht mehr ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen. Die zVT für diese Patienten ist ein Tumornekrosefaktor (TNF)- $\alpha$ -Inhibitor (Adalimumab, Golimumab oder Infliximab).
- Zum anderen sind auch solche Patienten, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben oder nicht mehr ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen, zu berücksichtigen. Für diese Patienten ist die zVT ein TNF- $\alpha$ -Inhibitor (Adalimumab, Golimumab oder Infliximab) oder ein Integrin-Inhibitor (Vedolizumab).

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an, und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Ein Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2017-B-268) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), u. a. zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ fand am 11. Januar 2018 statt. Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der Niederschrift vom 12. Februar 2018 übermittelt (1).

In diesem Beratungsgespräch hat der G-BA für Tofacitinib im Anwendungsgebiet B bezüglich der zVT das Folgende festgelegt:

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für den Wirkstoff Tofacitinib zur Behandlung der mittelschweren bis schweren, aktiven Colitis ulcerosa bei Erwachsenen, die auf eine

konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben, ist:

- a) Bei Patienten, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt:
  - Ein TNF-a-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab)
- b) Bei Patienten, die auf ein Biologikum, wie ein Tumornekrosefaktor-alpha-[TNF- $\alpha$ ] Antagonist oder Integrin-Inhibitor, unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen:
  - TNF-a-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab), jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n)“

Dieser Festlegung zur zVT wurde im vorliegenden Dossier gefolgt.

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Angaben in Abschnitt 3.1 beruhen auf der Fachinformation zu Tofacitinib und der Niederschrift zum Beratungsgespräch, die vom G-BA zur Verfügung gestellt wurde (1).

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2017-B-268 vom 12.02.2018 - Tofacitinib zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa. 2018.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt. Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

#### **Beschreibung der Erkrankung**

Colitis ulcerosa (CU) ist eine rezidivierende oder kontinuierlich bestehende chronisch-entzündliche Darmerkrankung (CED). Sie ist neben Morbus Crohn (MC) die häufigste Form der CED (1). Die meisten Neuerkrankungen werden bei vergleichsweise jungen Menschen (zwischen 15-25 Jahren) beobachtet (1-4). Dies ist für die Betroffenen gleichbedeutend mit einem erheblichen Leidensdruck, da die Erkrankung - auch aufgrund der limitierten Behandlungsmöglichkeiten - in der Regel lebenslang bestehen bleibt. Somit stellt die CU auch ein volkswirtschaftlich nicht zu unterschätzendes Problem dar. Die CU tritt in beiden Geschlechtern in etwa gleich häufig auf (3, 4).

Charakteristisch für eine CU ist, dass die Erkrankung im Allgemeinen schubweise verläuft, mit Phasen relativer Erleichterung (Remission), die sich mit akuten Schüben (u. a. mit Bauchkrämpfen und blutigem Durchfall) abwechseln. Bei mittelschwerer bis schwerer Krankheitsaktivität können systemische Begleitsymptome wie Erschöpfung, Fieber, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Gewichtsverlust und Dehydrierung auftreten. Außerdem können die Patienten Anzeichen und Symptome von Atemnot und peripheren Schwellungen, bedingt durch Anämie und Hypoalbuminämie, aufweisen (5). Die zugrundeliegende Entzündung ist, anders als bei MC, auf das Kolon beschränkt und betrifft auch nicht alle Schichten der Darmwand. Die typischen entzündlichen Veränderungen wie z. B. Ulzerationen, welche bei

einer CU hauptsächlich in der Schleimhaut (Mukosa) auftreten, beginnen meist im Rektum und können sich in das proximale Kolon ausbreiten (6).

Neben der eigentlichen physischen Krankheitslast beeinträchtigt eine CU auch die Lebensqualität, das soziale und psychische Wohlergehen der Betroffenen, sowie auch deren Fähigkeit, ihren Lebensalltag zu bewältigen, auf signifikante Art und Weise (7, 8). Letzteres bezieht sich neben der Teilnahme am alltäglichen sozialen Leben auch in erheblichem Maße auf die Fähigkeit, die täglichen Pflichten (z. B. beruflicher oder auch schulischer Art) erfüllen zu können (7). Welches Ausmaß diese Beeinträchtigungen erreichen können, lässt sich dadurch veranschaulichen und unterstreichen, dass Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU bei der Gegenüberstellung mit Betroffenen anderer schwerer chronischer Erkrankungen wie Brustkrebs, Chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) oder Dialysepatienten eine vergleichsweise schlechtere mentale Lebensqualität aufweisen (9-11).

### ***Geschlechts- oder altersspezifische Besonderheiten***

Von der CU sind sowohl Frauen, als auch Männer gleichermaßen betroffen (3, 4). Die höchsten Inzidenzraten der CU liegen zwischen dem zweiten und vierten Lebensjahrzehnt, wobei in einem systematischen Review zur weltweiten Inzidenz und Prävalenz der CU in ungefähr der Hälfte der ausgewerteten Studien ein Neuerkrankungsgipfel zwischen dem 20. und 29. Lebensjahr berichtet wurde (3). Ein weiterer niedrigerer Neuerkrankungsgipfel wurde im selben Review um die sechste Lebensdekade berichtet (3). Damit beginnt für viele Patienten die Erkrankung bereits während der Schulzeit oder Berufsausbildung und dauert über ihr gesamtes berufliches Leben an (1).

Junge Patienten zeigen häufiger schwere Verläufe und haben durch die schwere Symptomatik einen besonders hohen Leidensdruck. Die eigene Lebensplanung wird durch die CU mitunter sehr stark eingeschränkt. In der zweiten und dritten Lebensdekade sind die Familiengründung, die berufliche Karriere und der langfristige Erhalt der Arbeitsfähigkeit besonders wichtig, um eine unabhängiges und selbstbestimmtes Leben zu führen. Es besteht ein höheres Risiko durch eine CU arbeitsunfähig zu werden (12). Der Wunsch nach einer lang anhaltenden Remission und weitgehenden Symptomfreiheit ist somit das oberste Therapieziel der Behandlung einer CU. Um dieses zu erreichen, musste in der Vergangenheit eine Reihe von (Glukokortikoid-) Nebenwirkungen in Kauf genommen werden. Der frühzeitige Einsatz von Biologika kann gerade jungen Patienten eine deutlich bessere Lebensqualität verschaffen und manche dieser früher nicht vermeidbaren Komplikationen ersparen (13); vgl. auch Abschnitt 3.2.2.

Der Remissionserhalt steigert die Lebensqualität der Patienten und wirkt sich positiv auf die Produktivität, die Aufnahme von Beschäftigungsverhältnissen und den Rückgang von Rentenbezügen aus (14). Für die Gesellschaft fallen durch die eingeschränkte Arbeitsfähigkeit dieser Patienten umfangreiche indirekte Kosten (Arbeitsausfälle, Renten) an. Die Zahl der durch CU (erfasst als Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme [ICD-]10 K51) bedingten Arbeitsunfähigkeitsfälle je 100.000 Pflichtmitgliedern der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) lag 2008 bei 81,3; die

Zahl der Arbeitsunfähigkeitstage bei 1.124,7 (15). Die Zahl der Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit aufgrund von CU lag 2015 bei 225 je 100.000 aktiv Versicherten (16).

## Ätiologie

Die genauen Ursachen für die Entstehung der CU sind noch nicht vollständig geklärt. Risikofaktoren für die Entstehung einer CU sind genetische Prädisposition, Umwelteinflüsse und der Lebensstil. Man geht daher von einer multifaktoriellen Genese aus.

Die genetische Prädisposition zeigt sich durch das gehäufte familiäre Auftreten (17); eine positive Familienanamnese ist ein eindeutiger Risikofaktor für die Entstehung einer CU (17, 18). Mit Hilfe genomweiter Assoziationsstudien wurden bereits 163 potentielle Genloci in CED-assoziierten Genen identifiziert. Insgesamt sind zwei Drittel dieser Genloci sowohl für CU als auch für MC charakteristisch, während 23 ausschließlich mit CU assoziiert sind (19). Unter den identifizierten Loci befinden sich Zytokin- oder Zytokinrezeptor-kodierende Gene, deren Signaltransduktion über den Januskinase (JAK)/ Signal transducers and activators of transcription (STAT)-Weg laufen; z. B. Interleukin (IL)-23R, IL-10, Interferon (IFN)- $\gamma$  oder IL-12B (19). Darüber hinaus stehen einige single nucleotide polymorphisms (SNP) in Genloci, die für JAK2, Tyrosinkinase (TYK) 2, STAT1, STAT3 und STAT4 als direkte Bestandteile des JAK/STAT Signalwegs kodieren im Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung von CED (19, 20). Die familiäre Anhäufung von CED lässt sich dadurch allerdings nur zu einem Teil erklären. Zwillingsstudien zeigen, dass lediglich 16% der eineiigen Zwillingspaare konkordant für CED sind; bei zweieiigen Zwillingspaaren sinkt die Konkordanz auf 1,6% (CU) bzw. 3,5% (MC) (21).

Verschiedene Umweltfaktoren (Rauchen, Hygiene, Infektionen, Medikamente) und bestimmte Lebensgewohnheiten (fettreiche Ernährung, wenig Bewegung) werden als Auslöser der CU diskutiert (1, 22-25). Darüber hinaus können belastende Lebensereignisse, psychischer Stress und psychische Erkrankungen den Verlauf der CU negativ beeinflussen (1).

Als weitere Ursache für die Entstehung einer CED wird angenommen, dass eine gestörte Kommunikation zwischen Mikroorganismen und Komponenten des mukosalen Immunsystems erfolgt. Durch Umwelteinflüsse, insbesondere als Folge der Industrialisierung und Urbanisierung, kann sich die Zusammensetzung und Diversität der Mikrobiota verändert haben (19, 26, 27). In Tiermodellen für CED zeigte sich eine verringerte Diversität der Mikrobiota (Dysbiose), die in Zusammenhang mit der Entstehung von CED gebracht wird (28-30). So könnte die im letzten Jahrhundert deutlich verbesserte Hygiene die Zusammensetzung der Mikrobiota verändert haben und damit bei der Auslösung der CU eine Rolle spielen. Auch die Einnahme von Medikamenten (z. B. Antibiotika) und bestimmte Infektionen (wie z. B. perinatale Infektionen, Masern und Infektionen mit Mykobakterien) werden als auslösende Faktoren diskutiert (19, 27). Die Durchführung einer Appendektomie

hingegen hat auf die Entwicklung einer CU augenscheinlich einen protektiven Effekt (25, 31, 32).

Das Auftreten von CED unterliegt offenbar auch einem geografischen Muster (26, 27). Städtische Bevölkerungsgruppen scheinen stärker von CU betroffen zu sein, als die ländlichen. Zusätzlich können kulturell und finanziell bedingte Hindernisse bei sozial schwächeren Patienten die Diagnose erschweren und die Vergleichbarkeit von Daten unterschiedlicher ethnischer Gruppen einschränken (33). Es wurde auch ein Nord-Süd-Gefälle für die Inzidenz der CED erkannt, so liegt beispielweise das multivariat adjustierte Hazard Ratio (HR) für Frauen aus südlichen Regionen verglichen mit Frauen aus nördlichen Regionen für CU bei 0,62 (95%-Konfidenzintervall [KI] [0,42; 0,90]) (34). Neuere Erkenntnisse zeigen auch erhöhte Inzidenzen für CED in Australien und Neuseeland, sowie in Asien und Entwicklungsländern (32, 35). Die beobachteten geografischen Unterschiede können auch auf einen unterschiedlichen Lebensstil (unterschiedliche soziale, finanzielle und hygienische Bedingungen, unterschiedliche Ernährung) und die teilweise beobachteten ethnischen Unterschiede zurückzuführen sein (25, 27, 32, 35).

### **Pathogenese**

Die Pathogenese der CU ist multifaktoriell und im Detail nicht eindeutig geklärt (36, 37). Das Zusammenspiel von Risikofaktoren (genetische Prädisposition, epitheliale Defekte der Darmbarriere, eine dysregulierte Immunantwort sowie Umweltfaktoren) wirkt sich auf Komponenten der angeborenen und erworbenen Immunantwort aus und trägt zur fehlenden immunologischen Toleranz bei. Die Folge ist eine überschießende mukosale Immunantwort unabhängig davon, ob pathogene Organismen vorhanden sind oder nicht. Dies mündet in eine chronische Entzündung des Darms (37, 38). Charakteristisch für eine CU ist die Infiltration entzündlicher Zellen, insbesondere aktivierter Effektor-T-Helfer-Zellen (Th)-Lymphozyten, in das Gewebe der Darmmukosa (39) und die damit verbundene proinflammatorische Wirkung der sezernierten Entzündungsmediatoren. Das Th-Lymphozyten-Profil lässt sich bei der CU allerdings nicht einfach charakterisieren. Es zeigt sich eine Art atypische Th2-Immunantwort: sogenannte natürliche Killerzellen (NK-Zellen) produzieren bei einer CU hauptsächlich IL-13 und -5; gleichzeitig können aber die bei einer regulären Th2-Immunantwort erhöhten Konzentrationen von IL-4 und -5 bei einer CU schwanken (37). Die Immunreaktion erfolgt auch über Th17-Zellen (40), welche normalerweise die Aufgabe haben, die Darmmukosa gegen extrazelluläre Mikroorganismen wie Bakterien oder Pilze zu schützen (41). Aufgrund der Flexibilität und Wandelbarkeit dieser Zellen und des von ihnen ausgeschütteten Spektrums an proinflammatorischen Zytokinen einerseits, aber auch antiinflammatorischen Zytokinen andererseits, kommt ihnen eine wichtige Rolle bei der Entstehung von CED zu (42-44).

Eine Reihe von Schlüssel-Zytokinen bei chronisch entzündlichen Erkrankungen, so auch bei der CU, namentlich IFN- $\gamma$ , sowie IL-2, -6, -7, -12, -13, -15, -21, -22 und -23, nutzen den JAK/STAT-Signalweg (43, 45-49) (vgl. Modul 2, Abschnitt 2.1.2). Der JAK/STAT-

Signalweg ist einer der zentralen Mechanismen bei der zytokinbedingten spezifischen Auslösung unterschiedlicher intrazellulärer Signalkaskaden in der angeborenen und erworbenen Immunantwort (50, 51). Die Aktivierung von JAK stimuliert die Proliferation, Differenzierung und Migration von Zellen ebenso wie die Apoptose. Im Darm sind JAK sowohl in Prozesse der angeborenen als auch erworbenen Immunantwort eingebunden; an der Differenzierung der T- und B-Lymphozyten sowie an der Produktion von Schleim und Antikörpern, welche für die Aufrechterhaltung der antiviralen wie auch der antibakteriellen Abwehrmechanismen auf der Oberfläche der Darmschleimhaut benötigt werden (41).

Die Komponenten der angeborenen Immunantwort umfassen die intestinale epitheliale Barriere, innate Immunzellen (Makrophagen, NK-Zellen, dendritische Zellen) und innate Immunmoleküle (Defensine und Mustererkennungsrezeptoren [pattern recognition receptors, PRR] wie z. B. Toll-like Rezeptoren). In der CU verursachen Barrieredefekte u. a. die Lockerung des Epithelzellverbandes durch Defekte in den Zell-Zell-Verbindungen, den Tight Junction-Proteinkomplexen und die Störung protektiver Mechanismen (Schleimsekretion, Defensine und epitheliale Wundheilung) (39, 52, 53), eine erhöhte Permeabilität des Darms, was zu einer erhöhten Aufnahme luminaler Antigene und Mikroorganismen führt. Der Abbau der intestinalen Barriere führt sekundär auch zu einer vermehrten Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine wie z. B. TNF, IL-1 oder IL-13 (31). Hierfür wird eine Beteiligung des JAK/STAT Signalwegs postuliert (54, 55). Darüber hinaus wird auch ein direkter Zusammenhang zwischen der intestinalen Mikrobiota und dem JAK/STAT Signalweg vermutet (56). So kann beispielsweise die von Mikroorganismen gebildete kurzkettige Fettsäure Butyrat die IFN- $\gamma$ -induzierte JAK2/STAT1 Aktivierung und somit die mukosale Entzündung hemmen (57). Dies stellt einen einfachen Mechanismus dar, über den in einem gesunden Darm Bakterien zur Aufrechterhaltung eines antiinflammatorischen Milieus beitragen können.

Bei einer CU liegt eine „fehlgeleitete“ Immunantwort gegen kommensale Bakterien, für die im gesunden Darm eigentlich eine natürliche Toleranz besteht, vor. Dadurch kommt es zu einer Dysbiose (einer Veränderung in der natürlichen Zusammensetzung der mikrobiellen Darmflora) (Abbildung 1). Gleichzeitig werden nach Erkennung der luminalen Antigene durch PRR der Makrophagen verstärkt pro-entzündliche Zytokine und Chemokine (TNF, IL-1 $\beta$ , -6 oder -12 und IFN- $\gamma$ ) sezerniert (37, 58). Die daraus resultierende Vasodilatation sowie die zusätzlich erhöhte intestinale Permeabilität führen zur Aktivierung des Komplement-Systems und zur Einwanderung weiterer Entzündungszellen (Neutrophile und Monozyten) in das Gewebe (59). Es entsteht eine lokale Entzündung. Außerdem werden gewebeständige dendritische Zellen (antigen-presenting cells, APC) durch Antigenbindung an ihre PRR (z. B. Lipopolysaccharid [LPS]-Rezeptor) aktiviert. Um eine erworbene Immunantwort in der Darmwand zu vermitteln, müssen T-Lymphozyten zum Darm dirigiert werden (60).

So wandern aktivierte, antigenspezifische Th-Lymphozyten selektiv durch den Blutstrom zum Darm („Homing“) (61). Wichtige Moleküle der transendothelialen Leukozyten-Migration sind das Leukozytenfunktion-assoziierte Antigen-1 (leukocyte function associated antigen-1, LFA-1 oder  $\alpha_L\beta_2$ ) und die beiden  $\alpha_4$ -Integrine  $\alpha_4\beta_1$  und  $\alpha_4\beta_7$ . Mucosal addressin cellular

adhesion molecule (MAdCAM)-1 wird gewebespezifisch auf dem Endothel der intestinalen Mukosa sowie auf darmassoziiertem lymphatischem Gewebe exprimiert (60, 62). Die MAdCAM-1-Expression ist im entzündeten Darm erhöht (60, 62), was zu einer erhöhten Aufnahme darmspezifischer Th-Lymphozyten in die Lamina propria führt.

In der Lamina Propria aktivierte Th-Lymphozyten sezernieren weitere Chemokine und Zytokine, was zu einer verstärkten und andauernden Aktivierung weiterer Th-Lymphozyten führen kann (63). Dieser positive Feedback-Mechanismus ist vermutlich verantwortlich für das chronische Erscheinungsbild der CU. Die für CED charakteristischen Gewebeschädigungen finden sich vor allem in Bereichen, die stark mit aktivierten Th-Zellen infiltriert sind (64). Im physiologischen Zustand erfolgen nach der Aktivierung der Th-Lymphozyten der programmierte Zelltod (Apoptose) und damit die Aufrechterhaltung der intestinalen Homöostase. Während einer CED weisen die Th-Lymphozyten unter erhöhtem Zytokineinfluss auch eine erhöhte Schwelle für das Auslösen einer Apoptose auf, wodurch die Akkumulation von Th-Lymphozyten in der Darmmukosa zusätzlich verstärkt wird (58).

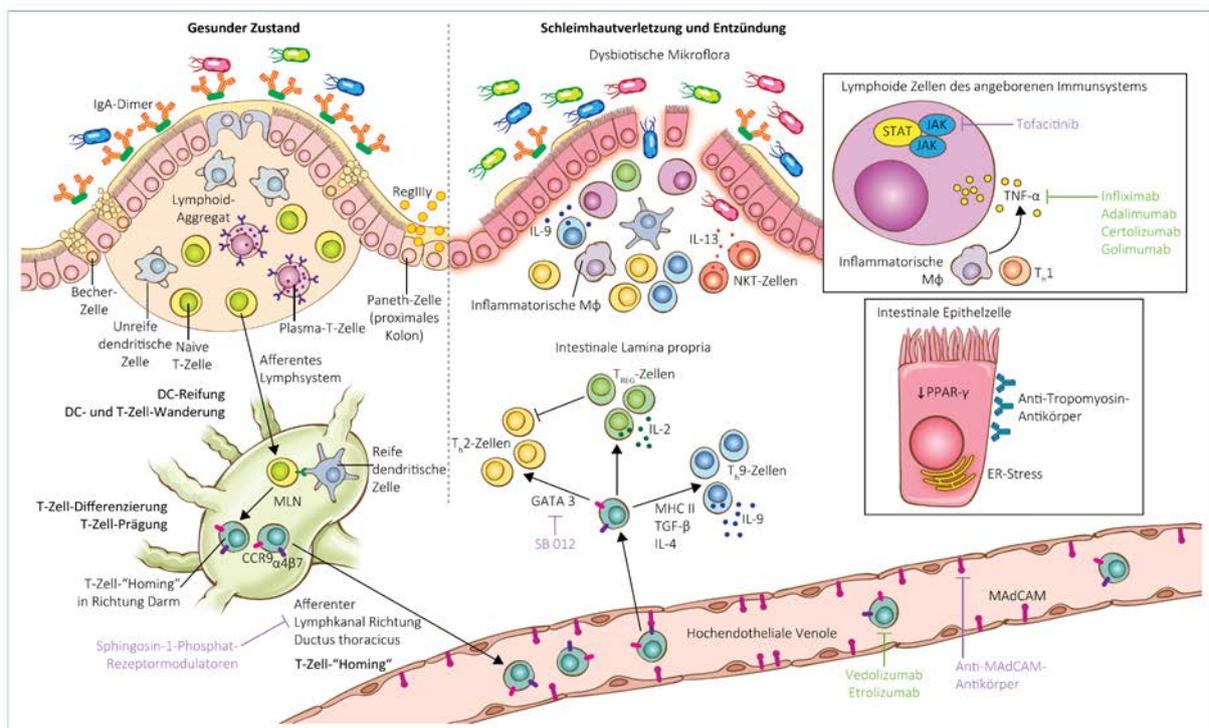


Abbildung 1: Überblick über das Immunsystem des Darms im gesunden Zustand und bei CU, mit Fokus auf erprobte und vielversprechende therapeutische Angriffspunkte (nach (65)).

CCR: Chemokinrezeptor; DC: Dendritische Zelle; ER: Endoplasmatisches Reticulum; GATA: (Basensequenz) GATA-bindender Transkriptionsfaktor; IgA: Immunglobulin A; IL: Interleukin; JAK: Januskinase; Mφ: Makrophage; MAdCAM: Mucosal addressin cell associated molecule; MHC: Major histocompatibility complex (Haupthistokompatibilitätskomplex); MLN: Mesenteriale Lymphknoten; NKT-Zelle: Natürliche Killer-T-Zelle; PPAR: Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor; RegIIIγ: Regenerating islet-derived protein IIIγ; STAT: Signal transducers and activators of transcription; TGF-β: Transformierender Wachstumsfaktor (transforming growth factor); Th: T-Helfer-Zelle; T<sub>REG</sub>: Regulatorische T-Zelle.

## **Verlauf der Erkrankung**

### ***Natürlicher Verlauf der Erkrankung***

Die CU beginnt üblicherweise im Rektum und breitet sich von dort unterschiedlich weit im Kolon aus (1, 66). Man differenziert zwischen einer reinen Enddarmentzündung (Proktitis), einer Linksseitenkolitis (über die linke Flexur reichende ausgedehnten Kolitis) und einer Pankolitis (gesamten Dickdarm betreffend) (1, 67, 68).

Der Verlauf der CU beginnt meist schleichend und ist durch Phasen aktiver Krankheitsschübe, die sich mit Phasen relativer Erleichterung (Remission) abwechseln, gekennzeichnet (31, 67, 68). In den seltensten Fällen zeigt sich eine persistierende Krankheitsaktivität (69). Bei wenigen Patienten kann sich die Entzündung auch durch das Übertreten entzündlichen Exsudats in das terminale Ileum ausbreiten („backwash ileitis“) (66).

So zeigte eine skandinavische Kohortenstudie mit 519 Patienten, die über einen Zeitraum von 10 Jahren beobachtet wurden, die sogenannte Inflammatory Bowel South-Eastern Norway (IBSEN)-Kohorte, bei 14% der Proktitis-Patienten eine Verschlechterung der Erkrankung hin zu einer ausgeprägten (extended) Kolitis (70). Von den nicht operierten Patienten erfuhren 55% eine Remission oder wiesen eine leichte Krankheitsaktivität auf, bei 37% zeigte sich ein chronisch-intermittierender Verlauf, 6% wiesen chronische kontinuierliche Symptome auf und bei 1% der Patienten wurde eine Zunahme der Schweregrade der Symptome beobachtet (Abbildung 2). In der Studie wurde eine kumulative Rückfallrate von 83% beobachtet, 48% der Patienten hatten während der letzten fünf Jahre des Follow-up keinen Rückfall erlitten.

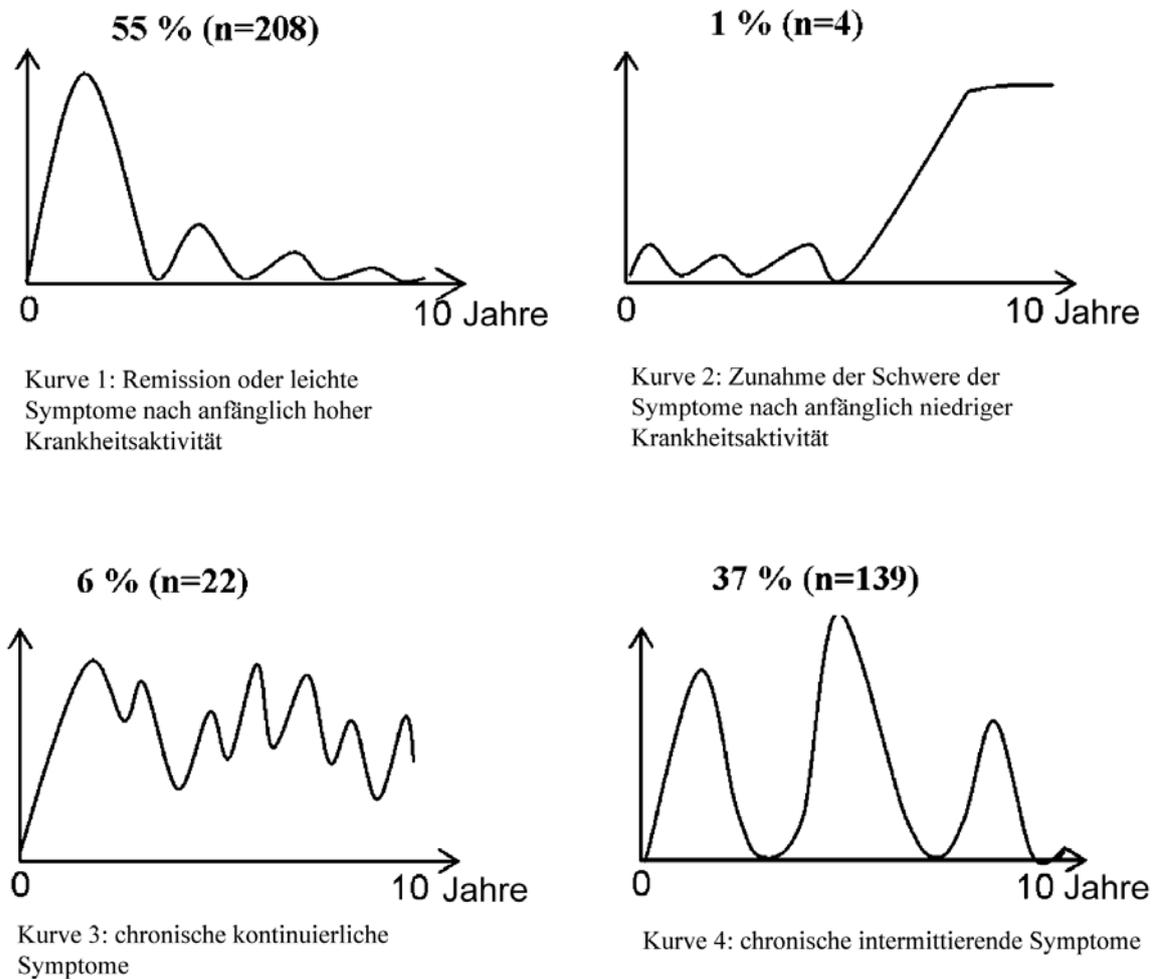


Abbildung 2: Prädefinierte Kurven der Verlaufsformen der CU, jeweils von der Diagnose bis zum 10-Jahres-Follow-up von 373 nicht operierten Patienten aus der IBSen-Kohorte (70)  
n: Anzahl Patienten

Eine proximale Ausdehnung der Erkrankung zeigt sich bei einem geringen Teil der Patienten (71). Dies tritt meistens bei jüngeren Patienten und Patienten mit einer gleichzeitig vorliegenden primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) auf. Diese Patienten haben ein erhöhtes Risiko für einen schwerwiegenderen Krankheitsverlauf, der in einem erhöhten Bedarf an immunsuppressiver Therapie und einem erhöhten Kolektomieisiko niederschlägt (71).

Mit zunehmender Erkrankungsdauer steigt das Risiko für Progression der CU an. Eine Langzeitstudie von 1.161 Patienten, die über 25 Jahre beobachtet wurden, zeigte eine kumulative Wahrscheinlichkeit von 90% für einen erneuten Schub. Die höchsten Änderungsraten der lokalen Ausbreitung der Erkrankung wurden in dieser Studie innerhalb von 10 Jahren nach Diagnosestellung erreicht (72). Innerhalb von 10 Jahren nach Diagnosestellung wurde bei 24% der Patienten eine Kolektomie durchgeführt. Die Autoren fassen in ihrem Fazit zusammen, dass ca. 90% der Patienten einen chronisch-

intermittierenden Verlauf aufwiesen, postulieren gleichzeitig aber auch, dass sich zu jedem Zeitpunkt etwa die Hälfte der Betroffenen gerade in Remission befand (73). Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines neuen Schubes ließ sich im Einzelfall generell nicht bestimmen; mit einer Ausnahme: bei Patienten mit aktiver Erkrankung in den vorangehenden Jahren lag die Wahrscheinlichkeit für einen Relaps in dem darauffolgenden Jahr bei 70-80% (73).

### ***Komplikationen***

Zu den potentiellen Komplikationen der CU zählen schwere rektale Blutungen, das toxische Megakolon, ein Durchbruch (Perforation) des Darms oder die Ausbildung eines Kolorektalkarzinoms (1, 31).

Die schwere (rektale) Blutung stellt die häufigste schwere Komplikation der CU dar. Sie tritt in der Regel nach Entwicklung eines toxischen Megakolons oder nach einer Koloskopie auf und ist mit einem wesentlichen Anstieg der Mortalität assoziiert (1).

Das toxische Megakolon ist eine segmentale Dilatation des Kolons auf über 6 cm, ohne verursachende Obstruktion und mit den Zeichen einer aktiven CU (1, 74). Es zählt zu den akuten und potentiell tödlichen Komplikationen der CU, die bei ca. 5% der stationär behandelten Patienten auftritt (1). Die Ursache ist in der Regel ein unkontrollierter Krankheitsverlauf (nicht erkannt, nicht oder unzureichend behandelt, therapierefraktär) (1). Wird ein toxisches Megakolon diagnostiziert, besteht nur ein schmales Zeitfenster, in dem noch medikamentöse Therapieversuche unternommen werden können; ohne rasche Besserung muss eine Kolektomie (siehe nächster Abschnitt) erfolgen (75). In einer Beobachtungsstudie an 1.182 CU-Patienten zwischen 1985–2006 lag der Anteil der Fälle mit toxischem Megakolon bei den dringenden oder notfallmäßig durchgeführten Operationen bei 19,1% (76).

Eine der bedrohlichsten Komplikationen und unbedingte Indikation zur Notoperation ist die Darmperforation (67, 77). Die Perforation ist fast immer assoziiert mit einer toxischen Dilatation des Darms oder tritt im Rahmen einer Koloskopie auf (78). Die Perforation kann auch unabhängig von einem vorangegangenen Megakolon auftreten (79). Trotz operativer Therapie beträgt die Mortalität bei einer Darmperforation bis zu 20% bis 50% (1, 67, 74). In der bereits erwähnten italienischen Beobachtungsstudie lag der Anteil der Fälle mit Darmperforation an den dringenden oder notfallmäßig durchgeführten Operationen bei 12,7% (76).

CU-Patienten weisen ein gegenüber der Normalbevölkerung erhöhtes Risiko eines kolorektalen Karzinoms auf (31, 80, 81). Der chronisch-rezidivierende Verlauf der Erkrankung mit ständigem Wechsel zwischen Epithelschädigung, Untergang und Regeneration verursacht die Karzinogenese (82). Risikofaktoren sind vor allem die Erkrankungsdauer, ein ausgedehnter Befall des Kolons, PSC und ein jüngeres Patientenalter bei Beginn der Colitis (71, 83). Da das Risiko für ein Kolorektalkarzinom vor allem durch die

dauerhafte Entzündung des Darms erhöht wird, könnten Behandlungsstrategien, die eine Eindämmung dieser Entzündungen zum Ziel haben, im Erfolgsfall auch zu einer Senkung des Krebsrisikos beitragen (84-86).

Ebenfalls können sich bei der CU durch lokale Hyperregeneration polypenförmige Schleimhautinseln ausbilden (87). Diese gutartigen, örtlich abgegrenzten sekundären Polypen (Pseudopolypen) treten bei etwa 10% aller Patienten mit einer CED auf (88). Das maligne Potenzial der postinflammatorischen Polypen ist unbekannt (87).

Mit der Dauer der Krankheitsgeschichte steigt auch das Risiko, eine der genannten schwerwiegenden Komplikationen zu entwickeln. In der Konsequenz wird zunehmend die Forderung erhoben, dass die CU als fortschreitende (progressive) Erkrankung wahrgenommen und anerkannt werden sollte (89). Möglichst frühe und wirksame Ansätze zur Krankheitskontrolle könnten helfen, entscheidend in den natürlichen Krankheitsverlauf einzugreifen. Eine Kolektomie ist in der Regel die letzte Option, die erst bei lang anhaltender Erkrankung und Fehlen bzw. Versagen weiterer (alternativer) Behandlungsmöglichkeiten oder beim Auftritt von Komplikationen in Betracht gezogen wird (67, 90). Grund hierfür ist, dass es sich bei einer Kolektomie um einen irreversiblen, schweren Eingriff handelt, der darüber hinaus selbst auch das Risiko für Komplikationen mit sich bringt (1, 67, 90, 91). Es gibt jedoch Anzeichen dafür, dass die frühzeitige Behandlung mit Immunsuppressiva das spätere Operationsrisiko senken kann (90).

### ***Kolektomie***

Versagt die medikamentöse Therapie, tritt eine Komplikation oder Malignität auf, wird eine Operation unumgänglich (92). Dieser Fall tritt im Verlauf der Erkrankung bei etwa einem Viertel der Patienten ein (93). Die restaurative Proktokolektomie ist die Standardoperation zur Behandlung der CU (1, 67). In Europa beträgt das kumulative 10-Jahres-Risiko für eine Kolektomie ca. 10% (70). Aktuellere Erhebungen zu Kolektomieraten in Europa zeigen, dass hier in neuerer Zeit eine leichte Abnahme zu verzeichnen ist (90, 94), was unter anderem auch auf Verbesserungen in den diagnostischen Möglichkeiten und besseren Zugang zu spezialisierten Behandlungseinrichtungen zurückgeführt wird (94). Das Risiko für eine Kolektomie ist in (bei der Erstdiagnose) älteren Patienten deutlich geringer. Dies zeigte sich in einer skandinavischen Kohortenstudie, in der das Kolektomierisiko bei älteren Patienten um 70% niedriger lag (70). Es zeigte sich außerdem ein Zusammenhang zwischen der Kolektomierate und der Ausdehnung der Erkrankung bei Diagnosestellung (70). Patienten, die bei Diagnosestellung eine ausgedehnte Kolitis aufwiesen, hatten ein etwa dreifach erhöhtes Risiko für eine Kolektomie. Ein weiteres erhöhtes Kolektomierisiko besteht insbesondere bei Ex-Rauchern mit einer Erstdiagnose zwischen dem 17. und 40. Lebensjahr im Vergleich zu Nichtrauchern (HR: 1.66; 95%- KI [1.04; 2.66]) (95).

Eine Notoperation ist dann indiziert, wenn es zu einer lebensbedrohlichen Komplikation wie Perforation, refraktäre rektale Blutung oder einem toxischen Megakolon kommt. Eine Elektivoperation ist indiziert bei Patienten mit Dysplasien oder Malignomen, bei

therapierefraktärem Verlauf der Erkrankung, Unverträglichkeit der Langzeit-Immunsuppression oder anderer medikamentöser Therapien (66, 96, 97).

Obwohl bei CU die Entfernung des Darms als kurativ gesehen werden kann, ist sie mit zahlreichen Komplikationen und Nebenwirkungen, z. B. verminderter Fruchtbarkeit oder erhöhter Stuhlfrequenz, assoziiert (1, 98). Die theoretische Möglichkeit der Heilung der CU durch Entfernung des Darms bedeutet nicht, dass die Patienten danach ein normales Leben führen könnten. Durch Faktoren wie die entzündliche Erkrankung selbst, die Mangelernährung des Patienten oder die Einnahme von immunsuppressiven Medikamenten stellen Patienten mit CU eine Gruppe mit hohem Risiko für postoperative Komplikationen dar (99).

So kann es bei einer Proktokolektomie mit ilealer J-Pouch-Anal-Anastomose (IPAA) zu einer Pouchitis kommen (1, 67, 100), einer Entzündung in dem künstlich angelegten Beutel (Pouch) aus Dünndarmschlingen, welche eine erneute Operation notwendig machen kann. Die Pouchitis ist die häufigste Langzeitkomplikation nach einer IPAA; sie tritt bei bis zu 60% der Patienten innerhalb von zehn Jahren auf und chronifiziert bei 5-10% (101). Die Symptome der Pouchitis umfassen vermehrten Stuhlgang, Inkontinenz, Blutungen oder Fieber bis hin zu einem Antibiotika-refraktären Verlauf (100). Eine Meta-Analyse gepoolter Inzidenzen von Komplikationen bei IPAA zeigte, dass nach einem medianen Follow-up von 36,7 Monaten bei 6,8% der 9.317 Patienten ein Pouchversagen vorlag, bei 9,5% eine Beckenentzündung sowie bei 3,7%, 17% und 7,3% der Patienten eine schwere, eine leichte und eine Drangstuhlinkontinenz (102, 103). Bei Chronifizierung der Pouchitis können sich lebenslang alternative Entzündungsherde bilden.

Für die Patienten stellt die Entscheidung zur Operation, nicht zuletzt wegen des erhöhten Risikos postoperativer Komplikationen, eine große Hürde dar und kommt als letzte Option in Frage, wenn alle anderen therapeutischen Möglichkeiten ausgeschöpft sind.

### ***Faktoren für die Prognose des Krankheitsverlaufs***

Das Alter, die Ausdehnung der CU bei Erstdiagnose, die Krankheitsaktivität in frühen Erkrankungsphasen, Hospitalisierungen, Rauchen, Mukosaheilung sowie der frühe Einsatz einer intensiven Behandlungsstrategie sind prognostische Faktoren für den Krankheitsverlauf (104).

Dass sich das Alter bei Diagnosestellung auf den Krankheitsverlauf auswirkt, hat sich in verschiedenen Studien bestätigt (13, 105). Eine Auswertung der BARMER GEK (Gmünder Ersatzkasse) zeigt, dass schwere Verläufe der Erkrankung besonders häufig bei jungen Patienten, insbesondere vor dem 20. Lebensjahr, zu beobachten sind (Abbildung 3). Die Symptomatik und Ausdehnung der CU ist bei jüngeren Patienten ausgeprägter als bei älteren (106, 107).

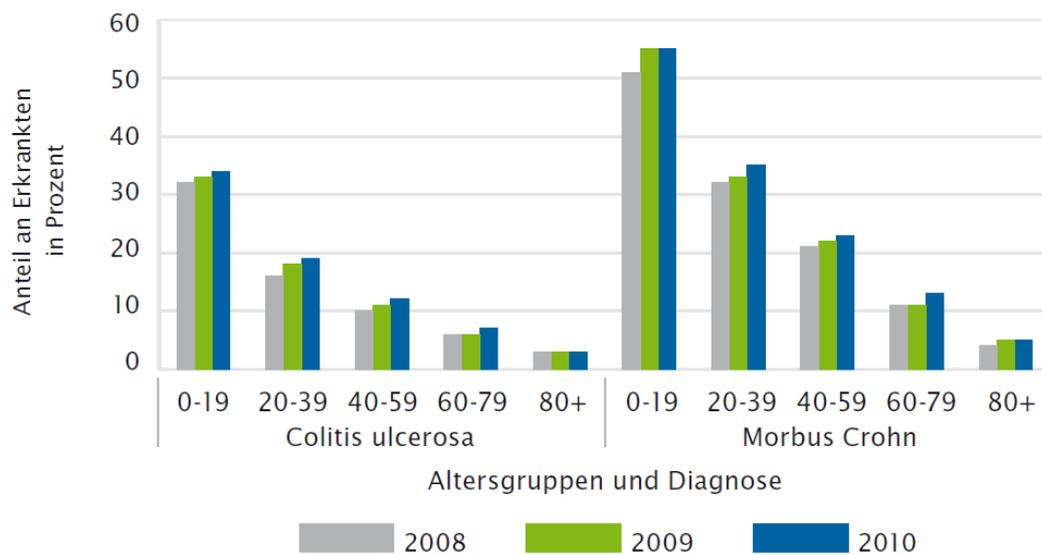


Abbildung 3: Altersspezifischer Anteil an CU- oder MC-Erkrankten mit schwerem Verlauf in den Jahren 2008-2010. Quelle: Barmer GEK (13)

Ein eindeutiger prognostischer Faktor (70-80%ige Wahrscheinlichkeit) für das Auftreten von Schüben ist die Erkrankungsaktivität in vorangegangenen Jahren: Langholz und Kollegen (73) beobachteten, dass der einzige eindeutige prognostische Faktor die Erkrankungsaktivität in vorangegangenen Jahren war.

Es besteht ebenfalls ein Zusammenhang zwischen Hospitalisierungen in der Erkrankungsgeschichte und der Notwendigkeit von Operationen (108). Dabei hatten Patienten, die hospitalisiert worden waren, ein signifikant höheres Risiko für eine Kolektomie als Patienten, die nicht hospitalisiert worden waren (20,4% vs. 4,2%).

Die Mukosaheilung ist ein in klinischen Studien häufig erhobener Endpunkt (109-112). Sie spielt für den Verlauf der Erkrankung bei CU-Patienten eine wichtige Rolle. So ist sie mit niedrigeren Rückfall-, Hospitalisierungs- und Operationsraten sowie einem reduzierten Krebsrisiko assoziiert (109, 113, 114). Patienten ohne Mukosaheilung hatten deutlich höhere Rückfallraten als Patienten mit Mukosaheilung (115, 116). In Infliximab-Studien (ACT 1 und ACT 2) zeigte sich bei Patienten mit Mukosaheilung im Vergleich zu Patienten ohne Mukosaheilung eine signifikante Erhöhung der klinischen Remissionsrate (117, 118). Es besteht ebenfalls ein Zusammenhang zwischen den Hospitalisierungsraten von CU-Patienten und der Mukosaheilung (119). Eine fehlende Mukosaheilung ist mit einer negativen Prognose (einschließlich Hospitalisierungen) für die nächsten fünf Jahre assoziiert. Diese Studie zeigte auch, dass Patienten ohne Mukosaheilung nach der ersten Gabe von Glukokortikoiden einen höheren Bedarf an Kolektomien hatten. Ein entsprechender positiver Effekt der Mukosaheilung auf die Operationsraten zeigte sich auch in anderen Studien, wonach Patienten mit einer Mukosaheilung ein längeres kolektomiefreies Überleben aufwiesen (120) und weniger Patienten innerhalb von fünf Jahren operiert werden mussten (121). Es gibt auch Hinweise darauf, dass die histologische Entzündungsaktivität einen Einfluss auf das

Karzinomrisiko hat (113, 122). Eine Studie zeigte, dass normale endoskopische Befunde das 5-Jahres-Risiko für Krebs bei Patienten mit CU auf das Risiko der Normalbevölkerung senkten (114).

### ***Beteiligung anderer Organe- extraintestinale Manifestationen***

Die tatsächliche klinische Belastung der an CU Erkrankten beschränkt sich nicht auf das Kolon, vielmehr wird auch eine Reihe extraintestinaler Manifestationen beschrieben, bei denen aufgrund der pathogenetischen Mechanismen ein Zusammenhang mit der Grunderkrankung besteht und die ein weites Spektrum an Körperstrukturen bzw. Organsystemen betreffen. Etwa ein Drittel der Patienten mit CU entwickeln extraintestinale Manifestationen (1, 69, 123), die mit längerer Erkrankungsdauer verstärkt auftreten (124, 125). Durch die Häufigkeit ihres Auftretens und ihre hohe Diversität tragen diese extraintestinalen Manifestationen in erheblichem Maße zur Morbidität und Krankheitslast der CU bei.

Die Gelenkbeteiligung (Arthritis und Ankylosierende Spondylitis) stellt die häufigste extraintestinale Manifestation bei der CU dar. Es wird zwischen dem Befall des Achsenskeletts und dem peripheren Gelenkbefall, unterschieden (1). Gelenkbeschwerden gehen mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Pouchitis einher und treten auch nach Kolektomie auf (126).

Die Häufigkeit einer Osteoporose bei CU-Patienten beträgt zwischen 7 und 18%, eine Osteopenie liegt bei 34–67% aller Patienten vor. Das Risiko für Wirbelfrakturen oder Hüftfrakturen ist bei Patienten mit CU 1,4-fach gegenüber der Normalbevölkerung erhöht (1).

Eine Hautbeteiligung äußert sich im Auftreten der Erythema nodosum (14–19% der Patienten) und der Pyoderma gangraenosum (1–2% der Patienten). Überwiegend treten die Effloreszenzen im akuten Schub der Erkrankung auf (1).

Bei Beteiligung der Augen treten die anteriore Uveitis (Iritis/Iridocyclitis), die Skleritis und die Episcleritis bei 1,4–22,9% der CU-Patienten auf (1).

Unter den extraintestinalen Manifestationen im hepatobiliären Trakt (36, 123, 127) ist die PSC die klinisch bedeutendste hepatobiliäre Erkrankung, die mit einer CU assoziiert sein kann. Sie tritt bei 2–10% der CU-Patienten auf. Die Autoimmunhepatitis ist eine seltene Begleiterkrankung der CU und kann in Form eines Überlappungssyndroms mit einer PSC auftreten (1).

Bei einer CU können zusätzlich noch seltene extraintestinale Manifestationen im Bereich der Lunge, des Herzens, des Pankreas, der Nieren sowie der Nervenbahnen auftreten. Zusätzlich treten im Sinne von extraintestinalen Begleiterkrankungen im Vergleich zur Normalbevölkerung häufiger Gallensteine, Nierensteine sowie thromboembolische Komplikationen auf (1).

## **Symptomatik**

Hauptsymptome bei der CU sind Durchfälle mit Schleim- und Blutbeimengungen, oft begleitet von krampfartigen Bauchschmerzen, vor allem im Zusammenhang mit dem Stuhlgang. Akute Symptome sind blutiger Durchfall, rektale Blutungen, schmerzhafter Stuhldrang bzw. -zwang, Unterleibsschmerzen und Durchfälle mit Schleim- oder Eiterbeimengungen. Bei mittelschwerer bis schwerer CU können systemische Begleitsymptome wie Erschöpfung, Fieber, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Gewichtsverlust und Dehydrierung auftreten. Zusätzlich können extraintestinale Manifestationen wie Gelenkschmerzen und Gelenkentzündungen, Entzündungen der Haut und Augen sowie eine spezielle vernarbende Entzündung an den Gallenwegen vorkommen (127). Außerdem können die Patienten Anzeichen und Symptome von Atemnot und peripheren Schwellungen, bedingt durch Anämie und Hypoalbuminämie, aufweisen (5).

## **Diagnostik**

Die CU kann ein komplexes Krankheitsbild aufweisen, was eine gesicherte Diagnose erschwert. Die aktualisierte deutsche S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der CU spricht sich für eine kombinierte Diagnostik aus Anamnese, klinischer Untersuchung, laborchemischen, endoskopischen, histopathologischen und sonografischen Befunden aus (1, 67).

### ***Klinische Untersuchung/Anamnese***

Bei Verdacht auf eine CU sollte eine detaillierte körperliche Untersuchung und Anamnese über Art und Beginn der Symptome, eine kürzliche Reiseanamnese, Nahrungsmittelunverträglichkeiten, Kontakte mit infektiösen Durchfallerkrankungen, Impfstatus, Raucheranamnese, Familienanamnese und die Medikamentenanamnese (insbesondere bez. Antibiotika und nicht steroidaler Antirheumatika) erfolgen (1, 67). Bei Erstdiagnose und beim Auftreten spezifischer Symptome soll eine komplette körperliche Untersuchung inklusive einer oralen und perianalen Inspektion, einer rektalen Untersuchung und einer Beachtung eventuell vorliegender extraintestinaler Manifestationen erfolgen (1, 67).

Bei bestätigter Diagnose sollte weiterhin der Impfstatus, die Raucheranamnese, die Familien- und Sozialanamnese und die Frage nach einer eventuell vorliegenden Depression geklärt werden. Weiterhin wird das Erfragen nach extraintestinalen Manifestationen (Mund, Haut, Augen und/oder Gelenke) sowie nach perianalen Abszessen, Fisteln und Analfissuren empfohlen (67).

### ***Labordiagnostik***

Initial sollen neben dem Blutbild mindestens folgende Parameter enthalten sein: Entzündungsstatus, Eisenhaushalt, Nierenfunktion, Transaminasen und Cholestaseparameter (1, 67).

Für die begleitende laborchemische Diagnostik eines Ansprechens auf die Therapie können C-reaktives Protein und/oder fäkale Neutrophilenmarker als laborchemische Verlaufsp Parameter herangezogen werden. Eine intestinale Infektion sollte bei Erstdiagnostik

und bei einer Schubsymptomatik im Verlauf ausgeschlossen werden. Bei etablierter CU soll bei schwerem Schub und bei therapierefraktärem Verlauf bzw. vor Intensivierung einer immunsuppressiven Therapie eine mikrobiologische Diagnostik inklusive Untersuchungen auf Clostridium-difficile-Toxin und Cytomegalievirus erfolgen (1, 67).

### ***Endoskopische Diagnostik***

Bei Verdacht auf CU sollte eine Ileokoloskopie mit Biopsien aus dem terminalen Ileum und allen Kolonsegmenten unter Einschluss des Rektums (zumindest zwei Biopsien/Segment) erfolgen, um die Diagnose zu stellen und die Ausdehnung der Erkrankung festzustellen. (1, 67).

### ***Histopathologische Diagnostik***

Die histologische Untersuchung von endoskopischen Mukosabiopsien ist ein wichtiger Bestandteil bei der Diagnose einer CU. Zur Erstdiagnose einer CU sollen multiple Biopsien aus dem terminalen Ileum und jedem Kolonsegment untersucht werden. Für die Beurteilung einer CU heranzuziehende histopathologische Kriterien sind (67):

- diffuse panmukosale chronische Entzündung (Lymphozyten und Plasmazellen) in Kombination mit einer Störung der Kryptenarchitektur/ Kryptenatrophie
- Plasmazytose im basalen Schleimhautstroma
- Paneth-Zell-Metaplasien distal der rechten Kolonflexur
- Reduktion der Anzahl von Becherzellen bzw. des Muzingehalts der Einzelzellen, kontinuierliche Verteilung der entzündlichen und strukturellen Schleimhautveränderungen, abnehmender Gradient von distal nach proximal

### ***Sonografie***

Die hochauflösende abdominelle Sonografie sollte Bestandteil der Diagnostik bei der Erstdiagnose und in der Verlaufsdagnostik sowie beim schweren akuten Schub zur Erfassung von Komplikationen sein (1, 67).

### ***Differenzialdiagnose***

Bestehen diagnostische Unsicherheiten (z. B. Aussparung des Rektums, ungewöhnliche Symptome, endoskopische Hinweise für eine backwash ileitis), sollte differenzialdiagnostisch das Vorliegen eines MC ausgeschlossen werden (1, 67) und eine entsprechende Diagnostik des oberen und mittleren Verdauungstrakts durchgeführt werden. Eine transmurale Entzündung der Darmschleimhaut liegt nur bei MC vor (102, 128). Weitere Unterscheidungsmerkmale, die einen MC von einer CU abgrenzen, sind in Tabelle 3-1 dargestellt.

Tabelle 3-1: Differenzialdiagnose von CU und MC nach (66)

	CU	MC
<b>Epidemiologie</b>		
Geschlechterverhältnis (männlich : weiblich)	1:1	2:1
Nikotin	kann Erkrankung verhindern*	löst Erkrankung bzw. Schub aus
genetische Komponente	ja, aber weniger als bei MC	ja
<b>Klinische Symptome</b>		
Hämatochezie	häufig	selten
Abgang von Blut und Schleim	häufig	selten
Dünndarmbefall	nein (außer bei „backwash ileitis“)	ja
Befall des oberen GI-Traktes	nein	ja
abdominelle Raumforderung	selten	manchmal im rechten unteren Quadranten
extraintestinale Manifestation	häufig	häufig
Dünndarmileus	selten	häufig
Kolonobstruktion	selten	häufig
perianale Fisteln	nein	häufig
<b>Biochemisch</b>		
ANCA-positiv	häufig	selten
ASCA-positiv	selten	häufig
<b>Histopathologie</b>		
transmurale Entzündung der Mukosa	nein	ja
gestörte Kryptenarchitektur	ja	ungewöhnlich
Kryptitis und Kryptenabszesse	ja	ja
Granulome	nein	ja, aber selten in mukosalen Biopsien des Darmes
Fissuren oder sogenannte „skip lesions“	selten	häufig
* allerdings nicht im pharmakologischen Sinn – therapeutische Studien waren erfolglos ANCA: Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper; ASCA: Antikörper gegen <i>Saccharomyces cerevisiae</i> ; CU: Colitis ulcerosa; GI: Gastrointestinal; MC: Morbus Crohn		

Auch die Differenzialdiagnose des Reizdarmsyndroms sollte aufgrund der ähnlichen Symptomatik in Betracht gezogen werden (129). Calprotectin dient beispielsweise als fäkaler Biomarker für eine Differenzierung zwischen CED und Reizdarmsyndrom (1, 67, 130, 131).

Die bei einer CU vorliegenden systemischen Begleitsymptome wie Müdigkeit, Erschöpfung und Fieber können auch durch andere Erkrankungen (bakterielle, virale oder parasitäre Infektion, Mykose) verursacht werden und ebenfalls eine Kolitis oder Enterokolitis auslösen. Auch nichtinfektiöse entzündliche, toxische, maligne und vaskuläre Ursachen müssen ausgeschlossen werden (102).

## Klassifikation der CU

### *Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD)-10*

Die CU wird systematisch nach ICD-10-GM (German Modification) in Kapitel XI „Krankheiten des Verdauungssystems“ unter dem Code K51 „Colitis ulcerosa“ erfasst. Die Unterkategorien der CU sind in Tabelle 3-2 dargestellt.

Tabelle 3-2: Unterkategorien der CU gemäß ICD-10-Kodierung

<b>ICD-10 Code</b>	<b>Beschreibung</b>
K51.0	Ulzeröse (chronische) Pankolitis
K51.2	Ulzeröse (chronische) Proktitis
K51.3	Ulzeröse (chronische) Rektosigmoiditis
K51.4	Inflammatorische Polypen des Kolons
K51.5	Linksseitige Kolitis
K51.8	Sonstige Colitis ulcerosa
K51.9	Colitis ulcerosa, nicht näher bezeichnet

### *Lokale Ausdehnung der CU und Krankheitsaktivität*

Die diagnostische Beurteilung einer CU hinsichtlich ihrer räumlichen Ausdehnung im Darm ist, ebenso wie die Klassifizierung der Erkrankungsaktivität, wichtig für eine optimierte Therapieentscheidung.

Nach der Diagnosestellung erfolgt eine Einteilung der CU nach Ausdehnung der Erkrankung (Proktitis, Linksseitenkolitis oder ausgedehnte Kolitis (67, 68) ) und Aktivität (68, 132-134). Die lokale Ausdehnung hat einen Einfluss auf die Therapieentscheidung: Während topische Therapien für die Behandlung einer Proktitis oder Linksseitenkolitis in Betracht gezogen werden, kommen orale Therapien für die Behandlung einer ausgedehnten Kolitis in Betracht (75, 132).

Die Anwendung klinischer und/oder endoskopischer Aktivitätsindizes kann hilfreich sein, um ein Therapieansprechen zu quantifizieren und Patientenverläufe zu objektivieren (1) und über eine geeignete Therapie zu entscheiden (78). In der klinischen Praxis wird die

Krankheitsaktivität der CU häufig nach dem Auftreten verschiedener Parameter in die Stufen leicht, mittelschwer oder schwer eingruppiert (102). Tabelle 3-3 zeigt die Einteilung einer CU entsprechend der Montreal-Klassifikation nach Ausdehnung und Krankheitsaktivität.

Tabelle 3-3: Einteilung einer CU entsprechend der Montreal -Klassifikation nach Ausdehnung und Krankheitsaktivität (133)

Ausmaß/ Schweregrad	Anatomie/ Definition
<b>E1</b>	Ulzerierende Proktitis Befall auf das Rektum beschränkt (proximale Ausdehnung der Entzündung distal des rektosigmoidalen Übergangs)
<b>E2</b>	Linksseitige (distale) CU Befall beschränkt auf den kolorektalen Abschnitt distal der linken Flexur
<b>E3</b>	Ausgedehnte CU (Pankolitis) Befall dehnt sich über die linke Flexur hinaus nach proximal aus
<b>S0</b>	Klinische Remission Asymptomatisch
<b>S1</b>	Milde CU ≤4 Stuhlgänge/Tag (mit/ohne Blutbeimischung), Fehlen systemischer Erkrankungen, Entzündungsmarker (ESR) normal
<b>S2</b>	Mittelschwere CU >4 Stuhlgänge/Tag, nur minimale Anzeichen systemischer Toxizität
<b>S3</b>	Schwere CU ≥6 blutige Stuhlgänge/Tag, Pulsfrequenz ≥90 Schläge/min, Körpertemperatur ≥37,5°C, Hämoglobin <10,5 g/100 ml, ESR ≥ 30 mm/h

CU: Colitis ulcerosa; ESR: Erythrozytensedimentationsrate

### Charakterisierung der Zielpopulation

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

Das Anwendungsgebiet für Tofacitinib in der Induktions- und Erhaltungstherapie von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU lässt gemäß des Zulassungstextes die Einteilung der Zielpopulation in zwei Patientengruppen zu:

- a) Patienten, welche auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben oder nicht mehr ansprechen oder diese nicht vertragen haben
- und
- b) solche Patienten, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben oder nicht mehr ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

Die Zielpopulation von Tofacitinib umfasst damit vorbehandelte Patienten, die eine mittelschwere bis schwere Krankheitsaktivität zeigen. Tofacitinib ist gemäß Indikation nach

Vorbehandlung durch konventionelle Therapien oder nach konventioneller Therapie und anschließender Behandlung mit einem Biologikum angezeigt. Zu den konventionellen Therapien bei CU zählen die Glukokortikoide, die 5-Aminosalizylate (5-ASA) sowie die immunsuppressiv wirkenden Thiopurine (AZA und 6-Mercaptopurin [6-MP]). Zugelassene Biologika im Anwendungsgebiet umfassen TNF- $\alpha$ -Inhibitoren (Infliximab, Adalimumab und Golimumab) sowie das selektive Immunsuppressivum Vedolizumab (siehe auch Abschnitt 3.2.2). In seinem Beratungsgespräch zur CU vom 11. Januar 2018 hat sich der G-BA in der Vergabe der zVT für beide Patientengruppen auf die Gruppe der Biologika beschränkt (TNF- $\alpha$ -Inhibitoren und ggf. Vedolizumab). Demzufolge stellt die Gruppe der Patienten, die mit Biologika behandelt werden, die Gesamtzielpopulation dar. Das vorliegende Anwendungsgebiet von Tofacitinib besteht dabei aus zwei Teilpopulationen (a) und b)).

Die Teilpopulation a) umfasst Patienten, welche auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben oder nicht mehr ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen. Die zVT für diese Patienten ist ein TNF- $\alpha$ -Inhibitor (Adalimumab, Golimumab oder Infliximab).

Die Teilpopulation b) stellen solche Patienten dar, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben oder nicht mehr ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen. Für diese Patienten ist die zVT ein TNF- $\alpha$ -Inhibitor (Adalimumab, Golimumab oder Infliximab) oder ein Integrin-Inhibitor (Vedolizumab).

### **3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung**

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

#### **Therapeutischer Bedarf/ Therapieziele**

Die CU ist eine schwere chronische Erkrankung, die Patienten über Jahrzehnte hinweg stark belasten kann. Der Verlauf einer CU ist nicht vorhersagbar, aber die Chronizität, oft über Jahrzehnte hinweg, und die medikamentöse Therapie sind für Patienten eine physische und psychische Belastung. Es gibt Hinweise darauf, dass sich die CU mit längerer Fortdauer nach proximal ausdehnt (6). Zudem steigt mit der Dauer der Krankheitsgeschichte auch das Risiko, eine der in Abschnitt 3.2.1 beschriebenen schwerwiegenden Komplikationen zu entwickeln. Folglich sollte die CU als fortschreitende (progressive) Erkrankung wahrgenommen und anerkannt werden (89). Möglichst frühe und wirksame Ansätze zur Krankheitskontrolle könnten helfen, entscheidend in den natürlichen Krankheitsverlauf einzugreifen.

Das primäre Therapieziel bei der Behandlung einer CU ist eine rasche Einleitung der Remission und nach deren Erreichen eine möglichst lange Aufrechterhaltung ohne Langzeitgabe von Kortikosteroiden bei gleichzeitiger Verbesserung und Stabilisierung der Lebensqualität sowie Minimierung des Krebsrisikos (79). Besonders wichtig ist das möglichst schnelle Erreichen der Remission bei einem akuten Schub. Weitere Ziele sind eine allgemeine Eindämmung sowohl der Erkrankung an sich als auch therapiebedingter Komplikationen sowie die Vermeidung chirurgischer Eingriffe. Bei der Wahl der geeigneten Therapie sollte eine Reihe von Kriterien Berücksichtigung finden; dazu gehören Schweregrad und Ausmaß der Krankheitsaktivität, Befallsmuster (inklusive dem eventuellen Vorliegen extraintestinaler Manifestationen), Krankheitsverlauf, vorangegangene Therapien und das individuelle (Nicht-)Ansprechen darauf sowie weitere patientenindividuelle Kriterien wie Unverträglichkeiten gegen bestimmte Substanzen oder Patientenpräferenzen, z. B. hinsichtlich der Darreichungsform (1, 67).

### **In Deutschland zur Verfügung stehende medikamentöse Therapieoptionen**

Im Fokus des vorliegenden Dokuments stehen Patienten im Anwendungsgebiet, das durch die Zulassung von Tofacitinib definiert wird: Induktions- und Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

In Deutschland zugelassene konventionelle Therapien der mittelschweren bis schweren aktiven CU sind: Aminosalicylate, also Wirkstoffe auf Basis der 5-ASA (z. B. Mesalazin, Sulfasalazin oder Olsalazin), topische und systemische Glukokortikoide (z. B. Prednisolon), und nicht-biologische Immunsuppressiva (Thiopurinpräparate wie z. B. AZA). Je nach Lokalisierung und Ausbreitung der Entzündung können die Therapeutika dieser Wirkstoffklassen topisch oder systemisch gegeben werden.

Sobald ein Ansprechen mit den für leichte Erkrankungsfälle vorgesehenen Wirkstoffen nicht mehr erreicht werden kann, wird die Erkrankung als zumindest mittelschwer eingestuft (6). Für mittelschwere bis schwere CU gibt es verschiedene Optionen: von Kortikosteroiden (z. B. Prednisolon) und konventionellen Immunsuppressiva (wie z. B. AZA) bis hin zu Biologika wie TNF- $\alpha$ -Inhibitoren (z. B. Infliximab) und selektiven Anti-Integrin-Therapeutika wie Vedolizumab (75); diese Abfolge der verschiedenen Therapien findet sich auch in den Behandlungsalgorithmen der aktuellen Leitlinien als die derzeit empfohlene (siehe im Anschluss).

### **Leitlinienempfehlungen zur Behandlung einer mittelschweren bis schweren aktiven CU**

Die aktualisierte deutsche S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der CU 2018 (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften [AWMF]-Registriernummer: 021/009),(67)), die kürzlich aktualisierte europäische Leitlinie der European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO, (75)) und die von der Schweizerischen Gesellschaft für Allgemeine/Innere Medizin (SGAM/SGIM) anerkannte Continuing Medical

Education (CME)-Leitlinie (36) empfehlen für die Therapie der mittelschweren bis schweren CU folgende in Deutschland zugelassene Substanzen: 5-ASA, topisch und systemisch wirkende Glukokortikoide sowie die klassischen (AZA) und biologische (TNF- $\alpha$ -Inhibitoren, Vedolizumab) Immunsuppressiva (1, 67, 75).

Die S3-Leitlinie enthält auch in der aktualisierten Fassung noch Empfehlungen zu den in Deutschland nicht für die Behandlung der CU zugelassenen Calcineurininhibitoren Ciclosporin A und Tacrolimus. Da diese auch bei der Festlegung der zVT durch den G-BA in der Vorbereitung zum Beratungsgespräch zum vorliegenden Bewertungsverfahren keine Rolle spielten (135, 136), wird auf diese Behandlungsempfehlungen im Folgenden nicht eingegangen.

Bei der Therapie der CU unterscheidet man zwischen der Induktionstherapie (Behandlung des akuten Schubes) und der Erhaltungstherapie (Remissionserhalt). Das primäre Behandlungsziel ist das schnelle Erreichen einer klinischen Remission und die Bewahrung einer langfristigen steroidfreien klinischen und endoskopischen Remission (1, 66, 67).

Die Standardtherapie des akuten Schubes erfolgt in Abhängigkeit der Krankheitsaktivität und -ausbreitung (z. B. gemäß Montreal-Klassifikation; vgl. Abschnitt 3.2.1, Tabelle 3-3) sowie der Abwägung von Wirkung und potentiellen Nebenwirkungen. Bei Nichtansprechen auf die initiale Therapie wird zur nächsten Therapiestufe eskaliert (67, 75). Wenn die konventionelle Therapie nicht mehr ausreicht oder bei höherer Krankheitsaktivität und der Notwendigkeit eines schnelleren Wirkungseintritts werden TNF- $\alpha$ -Inhibitoren, vorrangig Infliximab (75, 137), für das schnellere Erreichen und den Erhalt einer Remission eingesetzt (1, 67, 75). Bei Nichtansprechen auf einen TNF- $\alpha$ -Inhibitor soll auf einen alternativen TNF- $\alpha$ -Inhibitor (Infliximab, Adalimumab oder Golimumab; je nach bereits erfolgter Therapie) (36) oder Vedolizumab gewechselt werden (36, 67, 75). Dies gilt sowohl für die Behandlung akuter Schübe einer mittelschweren und schweren CU (75), als auch für die Erhaltungsphase (36). Vedolizumab erweitert somit die Gruppe der für die Behandlung verfügbaren Biologika. Die Leitlinien und Reviews, die Vedolizumab bereits in ihren Behandlungsschemata berücksichtigen, gestehen diesem einen mit einem der TNF- $\alpha$ -Inhibitoren vergleichbaren Status in den Behandlungsoptionen innerhalb der genannten Zielpopulation zu (36, 67, 75) (siehe Abbildung 4). Eine Kolektomie sollte als zusätzliche Option hinzugezogen werden, wenn die medikamentösen Therapien mit TNF- $\alpha$ -Inhibitoren (und Vedolizumab) keine klinische Wirksamkeit erzielen (75, 137).

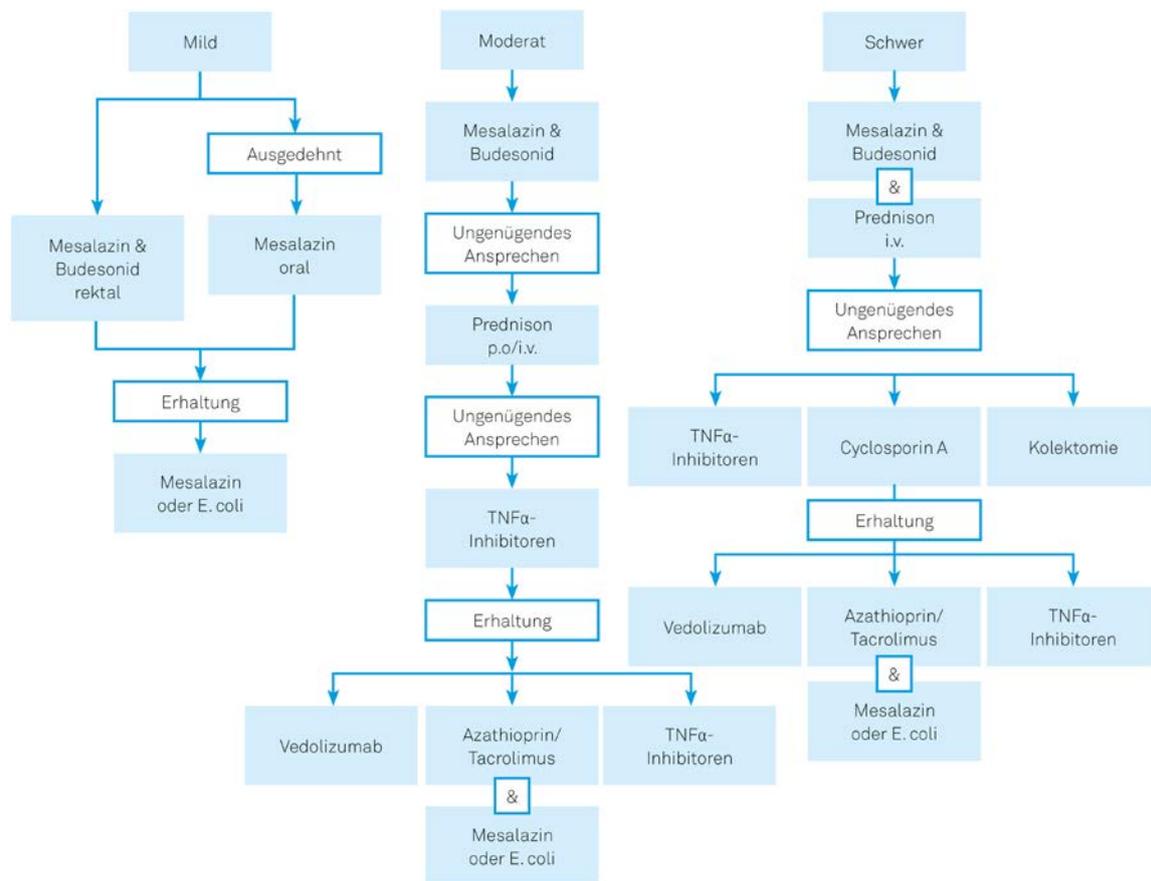


Abbildung 4: Behandlungsalgorithmus für CU unterschiedlichen Schweregrades aus (36)  
 E. coli: *Eschericia coli*; i.v.: Intravenös; p.o.: Peroral (lat. per os); TNF: Tumornekrosefaktor

Sobald der akute Schub überwunden ist, sollte nach Möglichkeit eine remissionserhaltende Therapie (oral oder rektal) mit 5-ASA erfolgen, die Applikationsart richtet sich dabei nach dem Befallsmuster (1, 67). Die Erhaltung der Remission ist das zweite Behandlungsziel in der Therapie der mittelschweren bis schweren CU. Nach Erreichen der Remission soll die remissionserhaltende Therapie mit 5-ASA mindestens zwei Jahre fortgeführt werden (1, 67). Auch hier steht leitliniengemäß primär eine konventionelle Therapie mit 5-ASA oder AZA zur Verfügung. Bei Nichtansprechen wird auch hier eine Therapieeskalation mit TNF- $\alpha$ -Inhibitoren empfohlen. Eine Langzeittherapie mit Glukokortikoiden kommt wegen des erheblichen Nebenwirkungsprofils nicht in Frage (Tabelle 3-4). Vielmehr ist das Erreichen einer guten klinischen Wirksamkeit bei weitestmöglicher Reduktion der Glukokortikoiddosis ein langfristiges Behandlungsziel. Wird dieses erreicht, benötigen die Patienten im weiteren Verlauf optimalerweise keine Steroidtherapie mehr. Eine komplette Heilung der entzündlich veränderten Dickdarmmukosa (die sogenannte Mukosaheilung oder „mucosal healing“) geht mit einer stabileren (länger dauernden) klinischen Remission einher. Patienten mit Mukosaheilung zeigen seltener Hospitalisierungen und eine verringerte Operationsrate (117, 121). Die aktualisierte deutsche S3-Leitlinie weist, unter Bezugnahme auf mehrere systematische Übersichtsarbeiten, auf die prognostische Bedeutung der Mukosaheilung bei der CU hin (67), was die Mukosaheilung als weiteres Behandlungsziel rechtfertigt.

### **Kontraindikationen für eine Therapie mit TNF- $\alpha$ -Inhibitoren und Vedolizumab**

In Deutschland stehen aus der Gruppe der Biologika die TNF- $\alpha$ -Inhibitoren Infliximab, Adalimumab und Golimumab und der  $\alpha_4\beta_7$ -Integrin-Inhibitor Vedolizumab für die Therapie der CU zur Verfügung. Zulassungsstatus und Wirkmechanismus der zugelassenen Wirkstoffe sind in Modul 2 des vorliegenden Dossiers dargestellt.

TNF- $\alpha$ -Inhibitoren und Vedolizumab werden vor allem dann eingesetzt, wenn kein ausreichendes Ansprechen durch eine konventionelle Therapie erreicht werden konnte oder wenn eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber einer konventionellen Therapie besteht (138-141).

Die TNF- $\alpha$ -Inhibitoren stellen die bisher größte Gruppe der Biologika zur Behandlung der mittelschweren und schweren aktiven CU dar. Dennoch steht diese Wirkstoffklasse aufgrund einer Reihe von Kontraindikationen nicht allen Patienten zur Verfügung (vgl. Tabelle 3-4). Zu den wichtigsten Kontraindikationen für eine Therapie mit TNF- $\alpha$ -Inhibitoren gehören eine aktive Tuberkulose, Abszesse/Sepsen, schwere Infektionen, opportunistische Infektionen, eine aktive Hepatitis B, mittelschwere oder schwere Herzinsuffizienz (New York Heart Association [NYHA]-Stadium III/IV), demyelinisierende Erkrankungen sowie (im Fall von Infliximab) Überempfindlichkeit gegenüber murinen Proteinen (138-140) (siehe auch Tabelle 3-26). Anhand von Anwendungsbeobachtungen zu Infliximab bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COPD wurde festgestellt, dass bei den mit Infliximab behandelten Patienten häufiger über maligne Erkrankungen berichtet wurde als in der Kontrollgruppe (142). Deshalb wird allgemein zur Vorsicht bei der Behandlung von COPD-Patienten mit TNF- $\alpha$ -Inhibitoren geraten.

Vedolizumab ist ein Integrin-Antagonist mit selektiver Wirkung im Gastrointestinaltrakt, bei dem keine systemische immunsuppressive Aktivität nachgewiesen wurde. Dennoch gibt es Patienten, die für eine Therapie mit Vedolizumab aufgrund vorliegender Kontraindikationen nicht infrage kommen. Diese Kontraindikationen sind aktive schwere Infektionen wie Tuberkulose, Sepsis, Cytomegalievirus, Listeriose und opportunistische Infektionen, wie z. B. progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) (141).

### **Therapieversagen auf bisherige Behandlungsoptionen (TNF- $\alpha$ -Inhibitoren und Vedolizumab)**

Eine fehlende Verbesserung der klinischen Symptome bereits unter der Induktionsbehandlung wird als primäres Therapieversagen bezeichnet (143). Für „Primärversager“ liegen für TNF- $\alpha$ -Inhibitoren keine ausreichenden klinischen Daten vor, weshalb es auch an evidenzgesicherten Therapiealternativen fehlt. Führende Gastroenterologen sehen einer Umfrage zufolge ein Nichtansprechen auf einen TNF- $\alpha$ -Inhibitor als prädiktiv für eine geringere Effektivität oder ein fehlendes Ansprechen beim nachfolgenden Einsatz eines alternativen TNF- $\alpha$ -Inhibitors (144). Für ein sekundäres Therapieversagen, einen Wirkverlust eines TNF- $\alpha$ -Inhibitors nach vorherigem Ansprechen in der Induktionsphase, kann es verschiedene Gründe geben. Dazu zählen die Bildung von körpereigenen Antikörpern (145) oder spezielle Patienten- und Krankheitscharakteristika (143, 146). Bei sekundärem

Therapieversagen wird zuerst mit einer Dosisescalation (Verkürzung des Dosisintervalls und/oder Dosiserhöhung) der TNF- $\alpha$ -Inhibitoren gegengesteuert. Trotzdem bleibt damit ein langfristiger klinischer Erfolg in der Regel aus. Eine Therapie mit TNF- $\alpha$ -Inhibitoren wird deshalb als eine temporäre Therapieoption gesehen; meist ist diese in der Praxis auf drei bis fünf Jahre begrenzt. Für Patienten bei denen ein oder bereits mehrere TNF- $\alpha$ -Inhibitoren versagt haben, gibt es derzeit mit Vedolizumab nur eine weitere Behandlungsoption mit einem alternativen Wirkansatz. Daher wird bei diesen Patienten häufig auf einen alternativen TNF- $\alpha$ -Inhibitor gewechselt. Klinische Daten aus kontrollierten Studien zur Effektivität einer Therapie mit einem zweiten TNF- $\alpha$ -Inhibitor gibt es bislang nicht (Ausnahme: Daten, die eine fehlende Wirksamkeit von Adalimumab bei sekundären TNF- $\alpha$ -Inhibitor-Nonrespondern zeigen (147, 148); vgl. auch Tabelle 3-4). Eine prospektive klinische Studie an Patienten mit MC hat bestätigt, dass die Therapie mit einem zweiten TNF- $\alpha$ -Inhibitor bei diesen sehr viel weniger effektiv als mit dem ersten ist (149). Ein systematischer Review zur Wirksamkeit einer Behandlung von CED-Patienten mit einem zweiten TNF- $\alpha$ -Inhibitor nach Versagen einer ersten derartigen Behandlung kommt zu dem Schluss, dass sich die wenigen für die Behandlung der CU identifizierten Studien zu sehr unterscheiden, um eine valide Aussage anhand gepoolter Daten machen zu können. Immerhin bestätigen die Autoren aber auch, dass zumindest bei MC die Wirksamkeit einer Therapie mit einem zweiten TNF- $\alpha$ -Inhibitor wesentlich vom Grund für das Absetzen des ersten TNF- $\alpha$ -Inhibitors abhängt: war dies eine Unverträglichkeit, lag das nachfolgende Ansprechen bei 61%; war es ein sekundäres Therapieversagen, bei 45%; bei einem primären Therapieversagen nur bei 30% (150). Aufgrund der grundsätzlichen Ähnlichkeit der Entstehungs- und Erhaltungsmechanismen, welche beiden CED-Erkrankungen zugrunde liegen, liegt die Vermutung nahe, dass sich diese Beobachtung unter Vorbehalt auch auf Patienten mit CU übertragen lassen müsste.

Auch für Vedolizumab existieren verschiedene Einschränkungen hinsichtlich Kontraindikationen (s. weiter oben), aber auch bzgl. der Wirksamkeit: vor allem Patienten, bei denen ein schnelles Einsetzen der Wirkung erforderlich ist, können von der Therapie mit Vedolizumab nicht profitieren (151, 152). Und auch bei Patienten, bei denen eine zuvor erhaltene Therapie mit einem TNF- $\alpha$ -Inhibitor versagt hatte, zeigte Vedolizumab eine geringe Wirksamkeit bei der Induktion des Ansprechens ((153), vgl. auch Tabelle 3-4). Solchen Patienten bliebe als letzte Option lediglich die Kolektomie, die ihrerseits mit weiteren Komplikationen assoziiert ist (siehe nachfolgenden Abschnitt bzw. Abschnitt 3.2.1, *Kolektomie*).

Tabelle 3-4: Einschränkungen der gegenwärtig für die Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven CU verfügbaren medikamentösen Therapieoptionen

Wirkstoffklasse Anwendungsweise	Einschränkungen bei der Anwendung
<b>TNF-<math>\alpha</math>-Inhibitoren</b>	
<b>Infliximab</b> (i.v.) <b>Adalimumab</b> (subkutan) <b>Golimumab</b> (subkutan)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ca. ein Drittel bis 50% der Patienten sprechen auf eine Induktionstherapie nicht an (primäre Nonresponder) (118, 154, 155).</li> <li>• Bei bis zu 50% der initialen Responder geht das Ansprechen im Laufe der Behandlung substantiell zurück (sekundäre Nonresponder) (156, 157).</li> <li>• Keine Daten aus kontrollierten Studien zur Wirksamkeit bei Patienten nach vorherigem Therapieversagen auf einem TNF-<math>\alpha</math>-Inhibitor (Ausnahme: Daten, die eine fehlende Wirksamkeit von Adalimumab bei sekundären TNF-<math>\alpha</math>-Inhibitor-Nonrespondern zeigen (147, 148)).</li> <li>• Zusätzliche Belastung der Behandelten durch therapeutische Überwachung sowohl während der Induktions- als auch während der Remissionsphase (158).</li> <li>• Sicherheitsbedenken umfassen schwere Infektionen (z. B. bakterielle Infektionen, Tuberkulose, Pilz- oder andere opportunistische Infektionen) und Malignome (z. B. Lymphom und hepato-splenaes T-Zell-Lymphom) (139).</li> <li>• Die Behandlung mit multiplen Wirkstoffen bedeutet einen Rückschritt, da sie mit zunehmend komplexen zusätzlichen Dosen und kumulativen Nebenwirkungen verbunden ist. So müssen zur Optimierung der Wirksamkeit und zur Vermeidung von Immunogenität häufig zusätzliche Immunsuppressiva gegeben werden (147, 159).</li> <li>• Es stehen keine oral einnehmbaren Optionen zur Verfügung. Somit sind regelmäßige Besuche bei Infusionszentren (Infliximab) bzw. aufwändige Kühlvorrichtungen für die Aufbewahrung (Adalimumab, Golimumab) erforderlich. Bei Infusionen oder Injektionen besteht prinzipiell das Risiko, dass sich (Entzündungs-) Reaktionen an der Einstichstelle bilden.</li> </ul>
<b>Anti-Integrine</b>	
<b>Vedolizumab</b> (i.v.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Einsetzen der Wirkung wird als für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Erkrankung nicht schnell genug gesehen (151, 152).</li> <li>• Bei Patienten nach vorherigem Therapieversagen auf einem TNF-<math>\alpha</math>-Inhibitor zeigt sich eine geringere Effizienz der Induktion (placeboadjustiert): 6,6% Remission/18,4% Ansprechen gegenüber 16,5% Remission/26,8% Ansprechen bei TNF-<math>\alpha</math>-Inhibitor-naiven Patienten (153).</li> <li>• Es stehen keine oral einnehmbaren Optionen zur Verfügung. Somit sind regelmäßige Besuche bei Infusionszentren erforderlich. Bei Infusionen besteht prinzipiell das Risiko, dass sich (Entzündungs-) Reaktionen an der Einstichstelle bilden.</li> </ul>
i.v.: intravenös; TNF: Tumornekrosefaktor	

### **Kolektomie als allerletzte Behandlungsoption**

Eine Meta-Analyse von Jess et al. (2007) zeigt, dass die CU im Zusammenhang mit höheren Raten an Todesfällen aufgrund gastrointestinaler und respiratorischer Erkrankungen steht (160). Im Verlauf einer CU kann bei Nichtansprechen auf eine Therapie oder bei Auftreten von schweren Komplikationen (Perforation, toxisches Megakolon, starke Blutungen) eine (Not)-Operation unvermeidbar werden. Eine Kolektomie gilt zwar allgemein als nach wie vor einzige Option zur Heilung der CU; da sie jedoch selbst einen erheblichen negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Betroffenen hat und eine Reihe von Risiken und möglichen kurz- bzw. langfristigen Komplikationen mit sich bringen kann (91, 161), dient sie üblicherweise nur als letzte therapeutische Möglichkeit (siehe auch Abschnitt 3.2.1, *Kolektomie*). Diese kommt erst dann zum Einsatz, wenn Komplikationen (wie z. B. unkontrollierbare gastrointestinale Blutungen, Darmperforation oder Tumore) auftreten oder die medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten aufgrund fehlenden Ansprechens oder nicht tolerierbarer Nebenwirkungen als ausgeschöpft beurteilt werden (1, 90, 162). Grund hierfür ist, dass es sich bei einer Kolektomie um einen irreversiblen, schweren Eingriff handelt, der darüber hinaus selbst auch das Risiko für Komplikationen mit sich bringt (1, 67, 90, 91). Chirurgische oder postoperative Komplikationen wurden als häufigste mit CU assoziierte Todesursache (44%) identifiziert (160).

Es gibt Anzeichen dafür, dass die frühzeitige Behandlung mit Immunsuppressiva das spätere Operationsrisiko senken kann (71, 90). Aktuellere Erhebungen zu Kolektomieraten in Europa zeigen, dass hier in neuerer Zeit eine leichte Abnahme zu verzeichnen ist (90, 94), was unter anderem auch auf Verbesserungen in den diagnostischen Möglichkeiten und einen besseren Zugang zu spezialisierten Behandlungseinrichtungen zurückgeführt wird (94). Die Zahl der Notfalloperationen aufgrund von Komplikationen blieb jedoch unverändert (71).

Durch die Einführung der Biologika wurde das Spektrum an therapeutischen Optionen zwar signifikant erweitert; da jedoch auch diese Wirkstoffe, wie beschrieben, vielfältige Einschränkungen hinsichtlich Wirksamkeit, Kontraindikationen etc. aufweisen (vgl. Tabelle 3-4), besteht für viele Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU weiterhin ein hoher Bedarf an effektiven Behandlungsmöglichkeiten, um eine Remission herbeizuführen und auch langfristig zu erhalten. Nur so kann eine Kolektomie langfristig verhindert bzw. verzögert werden.

### **Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Tofacitinib**

Für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben oder nicht mehr ansprechen oder diese nicht vertragen haben besteht auch aktuell weiterhin ein hoher Bedarf an effektiven Behandlungsmöglichkeiten, um die vordringlichen Therapieziele ([steroidfreie] Induktion der Remission, Remissionserhalt, Mukosaheilung, Prävention einer Kolektomie) zu erreichen. Besonders die Chronizität der CU verlangt nach langfristig sichereren und effektiven Therapien der mittelschweren bis schweren Erkrankungsfälle. Derzeit bleibt mit allen bisher zur Verfügung stehenden Therapieoptionen vor allem der langfristige Remissionserhalt aus. Solange dies der Fall ist, besteht daher auch ein hoher Bedarf an weiteren zielgerichteten Therapien mit alternativen Wirkprinzipien, die vorwiegend eine lokale immunsuppressive

Wirkung haben und möglichst keine systemischen unerwünschten Wirkungen hervorrufen. In diesem Zusammenhang werden besonders Glukokortikoid-freie Therapien benötigt, um Glukokortikoid-assoziierte Nebenwirkungen zu vermeiden. Es werden weitere medikamentöse Therapien benötigt, um die Entscheidung für eine Kolektomie so lang wie möglich hinauszuzögern.

Tofacitinib zeigt einen innerhalb der Therapie der CU neuartigen Wirkmechanismus, gekennzeichnet durch eine starke und selektive Inhibition der JAK-Familie (163, 164). In humanen (Immun-) Zellen inhibiert Tofacitinib vorrangig die Signalübertragung über JAK3 und/oder JAK1, mit funktioneller Selektivität gegenüber JAK2 und TYK2 (165-168) (vgl. Modul 2 des vorliegenden Dossiers). Dadurch wird eine Suppression sowohl der adaptiven als auch der angeborenen, mit einer CU zusammenhängenden Immunreaktion erreicht. Da es sich um ein sogenanntes „small molecule“ handelt, besteht keine Gefahr, dass Resistenzmechanismen, z. B. durch Antikörperbildung, welche bei TNF- $\alpha$ -Inhibitoren und Vedolizumab wesentlich zum Wirkverlust beitragen, auch bei Tofacitinib greifen. Tofacitinib kann somit auch bei Patienten zum Einsatz kommen, die auf keinen der bereits zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven CU eingesetzten Wirkstoffe mehr ansprechen. Durch den unterschiedlichen Wirkmechanismus bedingt weist Tofacitinib auch ein von den bislang zugelassenen Biologika abweichendes Sicherheitsprofil auf (169). So gibt es beispielsweise, anders als bei TNF- $\alpha$ -Inhibitoren, keine Bedenken gegen einen Einsatz bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Tofacitinib ist somit in der Lage, auch Patienten zu erreichen, für die aufgrund von Kontraindikationen kaum noch therapeutische Optionen zur Verfügung stehen und dadurch einen wichtigen Beitrag zur Linderung des oben beschriebenen therapeutischen Bedarfs in der Indikation zu leisten. Tofacitinib hat im Zuge des klinischen Studienprogramms sowohl bei TNF- $\alpha$ -Inhibitor-naiven als auch bei TNF- $\alpha$ -Inhibitor-vorbehandelten Patienten gezeigt, dass es ein steroidfreies Ansprechen rasch bewirken und dieses in der Erhaltungstherapie auch langfristig aufrechterhalten kann (170, 171). Tofacitinib zeigte zudem sehr gute Ergebnisse hinsichtlich der Mukosaheilung bei den behandelten Studienteilnehmern (171, 172). Die Resultate zur Sicherheit und Lebensqualität deuten auf eine gute Verträglichkeit hin (171-173) und lassen, zusammen mit der unkomplizierten oralen Einnahmeform, die gegenüber den subkutan oder als intravenöse Infusion verabreichten Therapeutika einen weiteren großen Vorteil darstellt, eine hohe Akzeptanz bei den Patienten erwarten. Tofacitinib stellt somit, gerade vor dem Hintergrund des dargelegten Bedarfs, einen weiteren wichtigen Baustein in der Therapielandschaft der mittelschweren bis schweren aktiven CU dar.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer*

*Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Vorliegende Daten zur Epidemiologie der CU stammen hauptsächlich aus populationsbasierten Studien und/oder systematischen Übersichtsarbeiten unterschiedlichster Erhebungsjahre (1930-2015). Aufgrund von abweichenden Patientenkohorten, der vielschichtigen Symptomatik, dem häufig unklaren Krankheitsbeginn und der somit schwierigen Diagnose ergeben sich große Unterschiede in der berichteten Inzidenz und Prävalenz der CU in Europa und Deutschland. Einen sehr umfassenden Überblick über weltweit sowohl überregional als auch regional publizierte Zahlen liefert ein aktueller systematischer Review populationsbasierter Studien (174). Um den Unterschieden in den publizierten Zahlen Rechnung zu tragen, werden im nachfolgenden Abschnitt zur Ermittlung von Schätzwerten für Inzidenz und Prävalenz der CU jeweils Spannen (Minimum [Min]/Maximum [Max]) angegeben.

Bekannt ist, dass sowohl die Inzidenz als auch die Prävalenz der CU in den letzten Dekaden weltweit angestiegen sind (3) und somit ein ernstzunehmendes Gesundheitsproblem darstellt. Gründe hierfür werden sowohl u. a. im westlichen Lebensstil, als auch in dem sich stets verbessernden Zugang zu diagnostischen Verfahren für die gesicherte Diagnose einer CU gesehen (siehe Abschnitt 3.2.1, Ätiologie, (90)).

### **Inzidenzrate CU**

Für Deutschland liegen Schätzungen zur jährlichen Inzidenz aus unterschiedlichen Jahren (1962-2006) vor (2-6/100.000 Personenjahre); diese basieren auf regionalen populationsbasierten Kohortenstudien (siehe Tabelle 3-5). Die Inzidenzraten für Deutschland liegen somit zum Teil deutlich unter den für Europa publizierten Zahlen (Durchschnitt in Bezug auf Personenjahre: 9,8/100.000 für Gesamt-Europa (175); regionale Spannen: 0,97-11,9/100.000 für Osteuropa, 1,7-57,9/100.000 für Nordeuropa, 3,3-11,47/100.000 für Südeuropa und 1,9-17,2/100.000 für Westeuropa (174)). Die aktuellste für Deutschland verfügbare Erhebung lässt darauf schließen, dass sich die Inzidenzrate hier in den letzten Jahren in einem Bereich um 3,9/100.000 Personenjahre stabilisiert hat (4, 13). Somit kann für die Schätzung und Hochrechnung der Inzidenz für das vorliegende Dossier unter Heranziehen der aktuellsten Erhebungen von einer jährlichen Inzidenz um 3,9/100.000 Personenjahre ausgegangen werden. Die aus der Literatur identifizierten Inzidenzraten werden in der Tabelle als Spanne mit jeweils dem in der Literatur ermittelten kleinsten bzw. größten Wert dargestellt, um so die Unsicherheit der Schätzung im Dossier abzubilden.

Aus methodischen Gründen können anhand von Krankenkassendaten keine eindeutigen Angaben zur Inzidenz abgeleitet werden, da sie immer nur einen Abschnitt der Krankheitsgeschichte des Patienten abbilden, die einzelnen Krankheitsschübe aber mehrere Jahre auseinanderliegen können. Da darüber hinaus kein eigener ICD-10 Code für eine

Neuerkrankung vorliegt, können diese in Abrechnungsdaten nicht eindeutig identifiziert werden – diese wurden hierfür daher nicht herangezogen.

Tabelle 3-5: Inzidenzzahlen der CU in Deutschland

Referenz	Zeitraum der Datenerhebung	Populationsgröße der Studie	Inzidenzrate der CU (Neuerkrankungen pro 100.000 Personenjahre)	Inzidenz der CU (%)
(176)	1962--1975	160.000	5,1 <sup>a</sup>	0,005
(177)	1980-1984	1,600.000	2,9 <sup>a</sup>	0,003
(178)	1980-1984 +1991-1995	800.000	3,0 <sup>a</sup>	0,003
(179)	1981-1984	1,600.000	2,0 <sup>a</sup>	0,002
(4)	2004-2006	1,089.000	3,9	0,004
<b>Mittelwert (Min/Max)</b>			<b>3,9 (3,2/4,7)<sup>b</sup></b>	<b>0,004</b>
a: Aufgrund des Alters der zugehörigen Publikationen und der darin untersuchten Zeiträume werden diese Zahlen für die Ermittlung der Inzidenzspanne nicht berücksichtigt. b: in (4) berichtetes 95%-KI CU: Colitis ulcerosa ; Max: Maximum; Min: Minimum; KI: Konfidenzintervall				

Zusammenfassend wurden für Deutschland berichtete Inzidenzraten der CU von 0,002% bis 0,006% als unterer bzw. oberer Wert ermittelt. Berücksichtigt man davon nur die Werte aus aktuellen Publikationen/Erhebungszeiträumen, bleibt lediglich der Schätzwert 3,9/100.000 Personenjahre (0,004%) für die weiteren Berechnungen im vorliegenden Abschnitt.

### Prävalenzrate CU

Die Prävalenz der CU in Europa beträgt, je nach betrachteter Region, zwischen 2,4 und 505 pro 100.000 Einwohner (174). Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 20-40 Jahren. Aktuelle Schätzungen der European Medicines Agency (EMA) gehen von einer Prävalenz von 70-500 Fällen pro 100.000 Einwohner in Europa aus (2). In Deutschland liegt die Prävalenz gemäß der publizierten Zahlen zwischen 304-498 pro 100.000 Einwohner und somit im Gegensatz zu den berichteten Inzidenzzahlen im oberen Bereich der für Europa geschätzten Zahlenspanne.

Tabelle 3-6 zeigt die mittels orientierender Recherche identifizierten Prävalenzraten der CU in Deutschland. Die aus der Literatur identifizierten Prävalenzraten werden als Spanne mit jeweils dem in der Literatur ermittelten kleinsten bzw. größten Wert dargestellt, um so die Unsicherheit der Schätzung abzubilden.

Besonders auffällig ist ein augenscheinlich hoher und sprunghafter Anstieg der Prävalenzraten über die letzten Jahrzehnte (1962-2015) (vgl. Tabelle 3-6). Bei den vorliegenden Daten handelt es sich sowohl um populationsbasierte Auswertungen einzelner

Regionen in Deutschland, als auch um deutschlandweite Krankenkassendaten. Die in den Krankenkassen-Analysen ermittelte so genannte administrative Prävalenz der CU, also die aus ärztlichen Diagnosen kassenärztlicher Abrechnungen ermittelte Prävalenz, weicht von den Schätzungen aus dem bevölkerungsbasierten Ansatz ab und könnte, u. a. aufgrund von Doppeldiagnosen, eine Überschätzung darstellen. Dies könnte u. a. die starke Diskrepanz zwischen den unterschiedlichen Auswertungen verursacht haben. Hinzu kommt allerdings auch, dass die in Tabelle 3-6 aufgeführten populationsbasierten Berichte sämtlich Zahlen enthalten, die in der frühen zweiten Hälfte des vorigen Jahrhunderts erhoben wurden, sowie darüber hinaus nur auf jeweils eine bestimmte Region mit einer kleinen Bezugspopulation beschränkt sind und somit starken Schwankungen unterliegen. Dies, zusammen mit der für die damaligen Methoden zu vermutenden erheblichen Unterdiagnose der CU, führt dazu, dass für die weiteren Berechnungen im vorliegenden Abschnitt ausschließlich die aktuelleren Schätzzahlen aus den Krankenkassen-Analysen herangezogen werden – trotz der für diese vermuteten Überschätzung der tatsächlichen Prävalenz. Zusätzlich wurde eine weitere Auswertung von Kassendaten in Auftrag gegeben, um zum einen eine möglichst robuste Einschätzung der aktuellen Prävalenzzahlen in der Gesamtpopulation der CU zu ermöglichen und zum anderen auch Schätzzahlen zur Prävalenz in der Zielpopulation des vorliegenden Dossiers zu erhalten (siehe Abschnitt 3.2.4). In dieser wurde auf Basis der Datenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) die Anzahl der Versicherten innerhalb der Stichprobe (ca. 6,7 Mio Versicherte in einer von mehr als 60 verschiedenen kleineren und mittelgroßen Krankenkassen; zumeist Betriebskrankenkassen und Knappschaften), die in den Jahren 2013-2016 mit CU diagnostiziert waren, für jedes Jahr separat ermittelt (180). Um die Unsicherheit bei der Schätzung der Prävalenz anhand der Abrechnungsdaten abzubilden, wurden dabei drei verschiedene Definitionen für einen CU-Erkrankungsfall herangezogen:

**Definition A** auf Basis ambulanter und krankenhausbasierter Diagnosen: mindestens eine bestätigte ambulante Diagnose oder eine stationäre Haupt- oder Zweitdiagnose von CU (ICD-10 Code K51) bei Entlassung aus dem Krankenhaus im entsprechenden Jahr.

**Definition B** auf Basis ambulanter und krankenhausbasierter Diagnosen: Patienten mit einer Zweitdiagnose eines Krankenhauses oder einer bestätigten ambulanten Diagnose von CU (ICD-10 Code K51) in mindestens zwei Quartalen des entsprechenden Jahres.

**Definition C** auf Basis ambulanter und krankenhausbasierter Diagnosen, ambulanter und krankenhausbasierter Verfahrenscodes und ambulanter Verschreibungsdaten: Patienten mit einer Zweitdiagnose eines Krankenhauses oder einer bestätigten ambulanten Diagnose von CU (ICD-10 Code K51) in mindestens zwei Quartalen des entsprechenden Jahres UND zusätzlich einer Koloskopie im selben Quartal der CU-Diagnose oder dem unmittelbar vorangegangenen ODER mindestens einer Verschreibung einer CU-spezifischen Behandlung.

Falldefinition A stellt die weiteste Definition und Obergrenze dar. Mit dieser Variante werden alle Patienten mit CU-Diagnose in der Datenbank, auch ohne weitere Bestätigung, erfasst. Falldefinition C ist die restriktivste Variante mit der nur Patienten mit CU-Diagnose erfasst werden, die auch eine CU-spezifische Therapie und/oder Koloskopie erhalten hatten. Sie stellt somit eine Untergrenze dar. Als realistischster Schätzwert der CU-Prävalenz wird die mit Variante B ermittelte Zahl herangezogen. Tabelle 3-6 fasst alle ermittelten Prävalenzzahlen aus allen Quellen zusammen und stellt den aus den eingeschlossenen Quellen errechneten Schätzwert für die weiteren Berechnungen als Mittelwert und Spanne aus Unter- und Obergrenze dar:

Tabelle 3-6: Perioden-Prävalenzraten der CU in Deutschland

Referenz	Art und Zeitraum der Datenerhebung	(Bezugs-) Populationsgröße der Studie	Periodenprävalenz der CU (pro 100.000 Einwohner)	Prävalenz der CU (%)
(176)	Populationsbasierte Studie, 1962-1975	ca. 160.000 (152.236-172.215); Einwohner im Verwaltungsbezirk Marburg/Lahn	48,8 <sup>a</sup>	0,05
(179)	Populationsbasierte Studie, 1970-1980 (retrospektiv); 1981-1984 (prospektiv)	ca. 1.600.000; Einwohner des Bezirks Tübingen	24,8 <sup>a</sup>	0,02
(177)	Populationsbasierte Studie, 1980-1984	ca. 1.600.000; Einwohner des Ballungsraums Essen/ Duisburg/ Oberhausen/ Mülheim	27,3 <sup>a</sup>	0,03
(13)	Versichertendaten, 2008	ambulante Versichertendaten der Barmer GEK (Zahl nicht berichtet)	304 <sup>b</sup>	0,30
(181)	Versichertendaten, 2009	265.422 (Zufallsstichprobe aus 1,5 Mio Versicherten der AOK Hessen)	263	0,26
(182)	Versichertendaten, 2001-2010	311.001 (2001) – 265.102 (2010) (Zufallsstichprobe aus Versicherten der AOK Hessen)	412	0,41
(13)	Versichertendaten, 2010	ambulante Versichertendaten der Barmer GEK (Zahl nicht berichtet)	327 <sup>b</sup>	0,33

Referenz	Art und Zeitraum der Datenerhebung	(Bezugs-) Populationsgröße der Studie	Periodenprävalenz der CU (pro 100.000 Einwohner)	Prävalenz der CU (%)
(183)	Versichertendaten, 2011	1.147.284 Versicherte (Vollerhebung der Datenbestände der AOK Hessen)	348	0,35
(184)	Versichertendaten, 2015	9.046.259 Versicherte (bei der Barmer GEK im Jahr 2015)	360 <sup>c</sup>	0,36
(185)	Versichertendaten, 2015	nicht bekannt	498	0,50
(180)	Versichertendaten, 2011-2016	ca. 6.700.000 (Versicherte in einer von ca. 70 kleineren und mittelgroßen Krankenkassen)	346,3 <sup>d</sup> (231,6-497,8) <sup>e</sup>	0,35 (0,23-0,50)
<b>Mittelwert (Min/Max)</b>			<b>357,3 (231,6/498)</b>	<b>0,36 (0,23/0,50)</b>
<p>a: Regionale populationsbasierte Bestimmung der Prävalenzzahlen; diese werden zur Herleitung der Zielpopulation nicht herangezogen, weil es aktuellere Kassendatenanalysen für Deutschland gibt</p> <p>b: Alters- und geschlechtsstandardisiert auf die GKV-Population des Jahres 2009</p> <p>c: Errechnet aus der berichteten prozentualen Prävalenz</p> <p>d: Prävalenzzahl erhoben nach Falldefinition B der Studie (vgl. Text)</p> <p>e: Spanne zwischen Prävalenzzahl erhoben nach Falldefinition C (Untergrenze) und Falldefinition A (Obergrenze) der Studie (vgl. Text). Für die Berechnung des aus allen Tabellenwerten resultierenden Mittelwertes wird nur die mittels Definition B ermittelte Zahl herangezogen (vgl. Text). Die mittels der Falldefinitionen A und C ermittelten Zahlen gehen zusätzlich in die Ermittlung der aus der Tabelle resultierenden Ober- bzw. Untergrenze ein.</p> <p>AOK: Allgemeine Ortskrankenkasse; CU: Colitis ulcerosa; GEK: Gmünder Ersatzkasse; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>				

Zusammenfassend wurden für die Bestimmung der Anzahl der Patienten mit einer CU in einem ersten Schritt genäherte Perioden-Prävalenzraten von im Mittel 0,36% (0,23%-0,5% als unterer bzw. oberer Wert) ermittelt (Tabelle 3-6). Diese Werte werden im Weiteren als Basis für die Ableitung der Zielpopulation verwendet.

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

### Entwicklung der Inzidenz

Zur Entwicklung der Inzidenz innerhalb der nächsten fünf Jahre liegen keine Prognosen vor. Obwohl von einem weltweiten Anstieg der Inzidenz ausgegangen wird (3), zeigen populationsbasierte Analysen, dass sich die Inzidenz in Deutschland gegenwärtig auf niedrigem Niveau stabilisiert hat (3,9/100.000 Einwohner (4, 13)).

Als Schätzzahl der Inzidenzrate in den nächsten Jahren wird von einer stagnierenden Inzidenz im Bereich um 3,9/100.000 Einwohner ausgegangen (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Fünf-Jahres-Prognosen für die Inzidenz der CU

Jahr	2018	2019	2020	2021	2022	2023
<b>Inzidenzrate (Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner)</b>	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9

Quelle: Tabelle 3-5

### Entwicklung der Prävalenz

Zur Entwicklung der Prävalenz der CU in Deutschland innerhalb der nächsten fünf Jahre liegen ebenfalls keine konkreten Prognosen vor. Zur Abschätzung der Prävalenzrate in den nächsten Jahren wurden daher Angaben aus der Literatur verwendet und auf dieser Basis die Entwicklung der Prävalenz abgeschätzt.

Für Deutschland wird basierend auf den Krankenkassendaten der Barmer GEK (13) mit einer kontinuierlichen Steigerung der Prävalenz der CU gegenüber den Vorjahren gerechnet. In der genannten Kassendatenauswertung wurde zwischen 2008 und 2010 ein Anstieg von 304 auf 327 Fälle/100.000 Versicherte festgestellt – dies entspricht einer jährlichen Wachstumsrate von ca. 3,8% (13). Der Anstieg der Prävalenz bei gleichzeitig sich stabilisierender Inzidenz wird in westlichen Ländern auf eine erhöhte Diagnoserate bei gleichzeitig abfallender Mortalität zurückgeführt (174). Aus Mangel an alternativen Schätzungen wird die Rate von 3,8% für die Hochrechnung der Prävalenz der CU in Deutschland in den kommenden fünf Jahren herangezogen. Ausgehend von der in der genannten Erhebung publizierten Prävalenz von 327 Fällen/100.000 Versicherte für das Jahr 2010 ergibt sich daraus beispielhaft für das Jahr 2018 eine Prävalenz von 441/100.000 Versicherte. Dies errechnet sich wie folgt:

Tabelle 3-8: Berechnung der Prävalenz der CU unter Annahme einer jährlichen Steigerung um 3,8%

Jahr	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
<b>Prävalenz pro 100.000 Versicherte</b>	327	339	352	366	380	394	409	425	441

Alle Schätzzahlen in Tabelle 3-8 liegen innerhalb der aus Tabelle 3-6 für die tatsächliche Prävalenz abgeleiteten Zahlenspanne von 263-498/100.000.

Ausgehend von der Schätzzahl von 441/100.000 Versicherte für 2018 wiederum errechnen sich für die folgenden fünf Jahre die in Tabelle 3-9 dargestellten prognostizierten 1-Jahres-Prävalenzen.

Tabelle 3-9: Fünf-Jahres-Prognosen für die Prävalenz der CU

<b>Jahr</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>2022</b>	<b>2023</b>
<b>Prävalenz pro 100.000 Versicherte</b>	441	457	475	493	512	531

Die so ermittelten Schätzwerte sind mit verschiedenen Unsicherheiten behaftet. So mag sich die allgemeine Bevölkerungsentwicklung der kommenden Jahre von der der vergangenen Jahre, z. B. durch verstärkte Immigration, unterscheiden. Ebenfalls kann sich die Verfügbarkeit spezifischer Diagnose- und Behandlungsmöglichkeiten und/oder der demografische Wandel in der Gesellschaft auf die Zahl der neu diagnostizierten CU-Patienten auswirken, also zu einer höheren Prävalenz führen. Zudem basiert die zugrunde gelegte Hochrechnung der Prävalenz auf einzelnen Krankenkassen-Analysen, einem Patientenkollektiv mit der Bezugspopulation der gesetzlich Versicherten; es wird somit nicht die gesamte deutsche Bevölkerung für die Hochrechnung der Prävalenz zugrunde gelegt. Dies könnte ebenfalls zu einer Unsicherheit der Prävalenzschätzung führen.

### **3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.*

*Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – ([http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/Kennzahlen\\_und\\_Faustformeln\\_GKV\\_2001-2012\\_120903.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf)). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.*

Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Tofacitinib	15.169 (6.176-28.745)	13.180 (5.366-24.976)
Teilpopulation a): Patienten, welche auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben oder nicht mehr ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.	10.012 (4.076-18.972)	8.699 (3.542-16.484)
Teilpopulation b): Patienten, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben oder nicht mehr ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen	5.157 (2.100-9.773)	4.481 (1.825-8.492)
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.*

Für die Ableitung bzw. Berechnung der Zielpopulation werden Daten aus epidemiologischen Erhebungen für Deutschland sowie Übersichtsarbeiten zu Epidemiologie der CU und Originalpublikationen aus orientierenden Recherchen in der Datenbank PubMed verwendet.

### **Zielpopulation gemäß Zulassung**

Tofacitinib ist indiziert zur 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.

Die Berechnung der Zielpopulation für das vorliegende Anwendungsgebiet B erfolgte in mehreren Schritten, die in Abbildung 5 dargestellt werden.

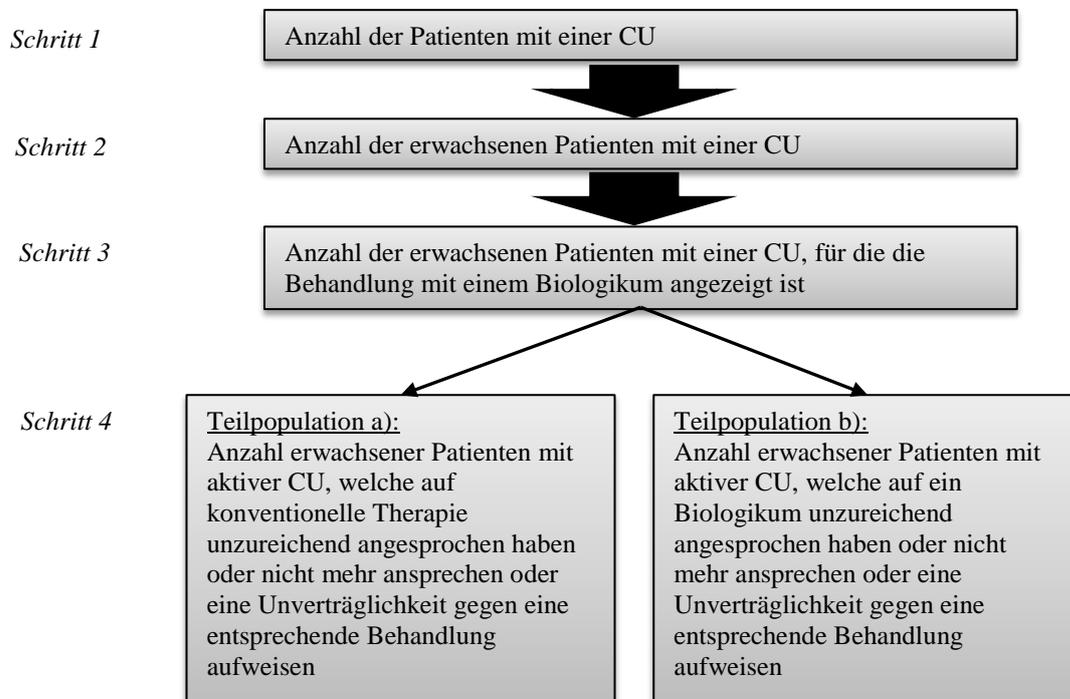


Abbildung 5: Flussdiagramm zur Herleitung der Zielpopulation  
CU: Colitis ulcerosa

### 1.) Anzahl der Patienten mit einer CU

Für die Schätzung der Anzahl der zu behandelnden CU-Patienten wird eine Min-Max-Spanne aus den in Tabelle 3-6 hergeleiteten Schätzwerten für die Prävalenzrate (0,36 [0,23-0,5]%) gebildet:

Zur Berechnung der Patientenzahl mit CU wird als Basis die deutsche Gesamtbevölkerung mit 82.175.684 Menschen zum Stichtag 31.12.2015 herangezogen (186). Demnach ergibt sich die in Tabelle 3-11 geschätzte Anzahl an insgesamt zu behandelnden CU-Patienten in Deutschland.

Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten mit CU in Deutschland

	Mittelwert	Untergrenze	Obergrenze
Perioden-Prävalenzraten CU (ICD-10-Code K51.-) in Deutschland in %	0,36%	0,23%	0,5%
Anzahl der CU-Patienten	295.832	189.004	410.878

CU: Colitis ulcerosa; ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme

Quelle: Tabelle 3-6

## 2.) Anzahl erwachsener Patienten mit einer CU-Erkrankung (≥18 Jahre)

Zur Berechnung der Patientenzahl mit CU wurde als Basis die deutsche Gesamtbevölkerung ≥18 Jahre zum Stichtag 31.12.2015 (68.850.007 Menschen) herangezogen (186). Es gibt keinen Hinweis darauf, dass sich die Prävalenzrate der CU innerhalb der Erwachsenenpopulation signifikant von der in der Gesamtpopulation unterscheidet. Die in Tabelle 3-6 ermittelten Schätzzahlen für die Perioden-Prävalenzrate ist somit auch auf die Teilpopulation der erwachsenen CU-Patienten anwendbar. Demnach ergibt sich die in Tabelle 3-12 geschätzte Anzahl an zu behandelnden erwachsenen CU-Patienten.

Tabelle 3-12: Anzahl erwachsener Patienten mit einer CU-Erkrankung

	Mittelwert	Untergrenze	Obergrenze
Perioden-Prävalenzraten erwachsene Patienten mit einer CU-Erkrankung in Deutschland in %	0,36%	0,23%	0,5%
Anzahl der CU-Patienten	247.860	158.355	344.250

CU: Colitis ulcerosa

Quelle: Tabelle 3-6

## 3.) Anzahl erwachsener Patienten mit aktiver CU, für die die Behandlung mit einem Biologikum angezeigt ist

Abhängig von der Krankheitsaktivität, den Krankheitscharakteristika und der Organbeteiligung (Gelenk-, Haut- und Augenbeteiligung) werden CU-Patienten mit konventioneller Therapie (Kortikosteroide, 5-ASA, AZA, 5-MP) oder einem Biologikum behandelt. Tofacitinib ist angezeigt zur Behandlung der moderaten bis schweren aktiven CU, welche entweder auf konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben oder nicht mehr ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen. In seinem Beratungsgespräch zur CU vom 11. Januar 2018 hat sich der G-BA in der Vergabe der zVT auf die Gruppe der Biologika beschränkt (TNF- $\alpha$ -Inhibitoren und ggf. Vedolizumab). Gemäß Zulassung ist die Anwendung aller dieser Biologika auf Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU beschränkt, die auf eine

konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben (siehe Modul 2 des vorliegenden Dossiers). Unter der Annahme, dass alle Patienten zulassungskonform behandelt werden, lässt sich daher eine Näherung der Gesamtzielpopulation von Tofacitinib anhand des Anteils der mit einem Biologikum behandelten Patienten ableiten. In der von Pfizer in Auftrag gegebenen Querschnittsanalyse von Krankenkassendaten (siehe Abschnitt 3.2.3) waren 10,2% der CU-Patienten zum Stichtag 01. Juli 2016 in Behandlung mit einem Biologikum (180). Diese Zahl liegt deutlich über den Anteilen in der Literatur (13, 184, 187). Teilweise lässt sich das mit der Zulassung weiterer Biologika im Anwendungsgebiet und somit der Zunahme der Therapieoptionen insgesamt erklären. Zahlen aus vergangenen Jahren stellen somit tendenziell eine Unterschätzung dar und werden daher als Untergrenze herangezogen. Umgekehrt umfasst der Anteil der Patienten unter Biologikabehandlung auch Patienten, die auf die Therapie ansprechen. Patienten, die über den gesamten Beobachtungszeitraum mit demselben Biologikum behandelt wurden daher nicht berücksichtigt. Daraus ergeben sich die in Tabelle 3-13 dargestellten Patientenzahlen.

Tabelle 3-13: Anzahl erwachsener Patienten mit einer aktiven CU-Erkrankung, die mit einem Biologikum behandelt werden

	Mittelwert	Untergrenze	Obergrenze
Anteil erwachsener Patienten mit einer CU-Erkrankung, der mit einem Biologikum behandelt wird in %	6,12%	3,9%	8,35%
Anzahl der CU-Patienten	15.169	6.176	28.745
CU: Colitis ulcerosa			

Quelle: (180, 184)

#### **4a.) Teilpopulation a): Anzahl erwachsener Patienten mit aktiver CU, welche auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben oder nicht mehr ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.**

Für die Bestimmung der Patientenzahl der Teilpopulation a) kommen alle Patienten in Frage, die von einer konventionellen Therapie aufgrund von Unverträglichkeit, Nichtansprechen oder Wirkverlust nicht (mehr) profitieren. Für diese Patienten besteht die Indikation für eine Behandlung mit einem Biologikum. Ausgehend von den erwachsenen Patienten mit CU, die mit einem Biologikum behandelt werden und auf Basis einer Krankenkassen-Analyse ergibt sich ein Patientenanteil von 10.012 (4.076-18.972), der zum ersten Mal mit einem Biologikum (66%) behandelt wird. In der genannten Analyse von Krankenkassendaten (180) wurde die Anzahl der Versicherten innerhalb der Stichprobe (ca. 6,7 Mio Versicherte in einer von mehr als 60 verschiedenen kleineren und mittelgroßen Krankenkassen; zumeist Betriebskrankenkassen und Knappschaften) ermittelt, die im Jahr 2016 mit CU diagnostiziert waren und zum Stichtag (01. Juli 2016) mit einem TNF- $\alpha$ -Inhibitor oder Vedolizumab behandelt wurden (1.087). Von diesen hatten 891 mindestens einen Therapiewechsel in den fünf Jahren vor dem Stichtag und können für die Auswertung des Vortherapiestatus herangezogen werden. Insgesamt hatten 303 der 891 Patienten zuvor bereits eine Therapie mit

einem anderen Biologikum beendet, das entspricht also, bezogen auf 891 Patienten, einem Anteil von etwa 34% an Biologika-erfahrenen Patienten in der Zielpopulation. Entsprechend wird für die weitere Berechnung davon ausgegangen, dass 66% der mit einem Biologikum behandelten Patienten zuvor nur auf eine konventionelle Behandlung unzureichend oder nicht mehr angesprochen hatten bzw. eine Unverträglichkeit dagegen entwickelt hatten.

Tabelle 3-14: Anzahl erwachsener Patienten mit einer CU-Erkrankung, welche auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben oder nicht mehr ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

	Mittelwert	Untergrenze	Obergrenze
Anteil Patienten mit einer CU-Erkrankung, der mit einem Biologikum behandelt wird und zuvor auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen hat oder nicht mehr anspricht oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweist in % (Teilpopulation a))	66%	66%	66%
CU-Patienten	10.012	4.076	18.972
CU: Colitis ulcerosa			

Quelle: (180)

**4b.) Teilpopulation b): Anzahl erwachsener Patienten mit aktiver CU, welche auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben oder nicht mehr ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.**

Für die Bestimmung der Patientenzahl der Teilpopulation b) kommen alle Patienten in Frage, die von einem Biologikum aufgrund von Unverträglichkeit, Nichtansprechen oder Wirkverlust nicht mehr profitieren, sprich alle Patienten, die bereits ein Biologikum als Vortherapie erhalten haben. Für diese Patienten besteht die Indikation für ein weiteres Biologikum. Ausgehend von den erwachsenen Patienten mit CU, die bereits ein Biologikum als Vortherapie bekommen haben, ergibt sich auf Basis einer Krankenkassen-Analyse ein Patientenanteil von 5.157 (2.100-9.773), der mit einem weiteren Biologikum (34%) behandelt wird (180) (vgl. Herleitung Teilpopulation a)).

Tabelle 3-15: Anzahl erwachsener Patienten mit einer CU-Erkrankung, welche auf eine Therapie mit einem Biologikum unzureichend angesprochen haben oder nicht mehr ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

	Mittelwert	Untergrenze	Obergrenze
Anteil Patienten mit einer CU-Erkrankung, der auf ein Biologikum unzureichend angesprochen hat oder nicht mehr anspricht oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweist (Teilpopulation b))	34%	34%	34%
CU-Patienten	5.157	2.100	9.773
CU: Colitis ulcerosa			

Quelle: (180)

### 5.) Anzahl GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der Anteil der GKV-Versicherten wurde auf Basis der aktuellsten Übersicht „Kennzahlen und Faustformeln“ (188) ermittelt. Für das Jahr 2016 waren gemäß dieser Veröffentlichung 71.405.000 Personen GKV-versichert. Bezogen auf die deutsche Gesamtbevölkerung mit 82.175.684 Menschen zum Stichtag 31.12.2015 (186) entspricht dies einem Anteil von 86,89%. Betrachtet man den Anteil der GKV-Versicherten in den vorangegangenen Jahren, so ist zu beobachten, dass dieser sich nahezu nicht geändert hat, so dass auch für das Jahr 2018 ein GKV-Anteilswert von 86,89% angenommen werden kann. Des Weiteren unterliegt das Heranziehen dieses Wertes der Annahme, dass er über die Altersgruppen hinweg als konstant betrachtet werden kann.

Unter Verwendung dieses Anteilswerts von 86,89% und der ermittelten Gesamtpopulation von 15.169 (6.176- 28.745) Patienten ergibt sich somit eine GKV-Zielpopulation von 13.180 (5.366- 24.976) Patienten (vgl. Tabelle 3-10). Entsprechend ergibt sich für die Teilpopulation a) eine GKV-Zielpopulation von 8.699 (3.542-16.484) Patienten und für die Teilpopulation b) von 4.481 (1.825-8.492) Patienten. Die breite Spanne an Patienten in der GKV-Zielpopulation ist, wie bereits in den vorherigen Schritten, auf Unsicherheiten wie zum Beispiel Erhebungen aus unterschiedlichen Jahren mit unterschiedlichen Bezugspopulationen zurückzuführen. Zum Vergleich: im bislang einzigen Nutzenbewertungsverfahren in einer nahezu identisch formulierten Indikation kam der G-BA zu dem Schluss, dass die Zahl der Patienten in der **gesamten** Zielpopulation (Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf konventionelle Behandlung bzw. einen TNF $\alpha$ -Inhibitor unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen) bei ca. 5.100 liegt (189). Diese Zahl basiert auf dem 2014 erstellten Dossier des zuständigen pU (190), in welchem dieser für die Berechnung der Patientenzahl bei ähnlicher Vorgehensweise trotz Vorliegen einer vergleichbaren Datenbasis wie in Tabelle 3-6 des vorliegenden Dokuments dargestellt, eine deutlich niedrigere Prävalenzzahl von 235.179 Fällen in der deutschen Gesamtbevölkerung zugrunde legt und auch für die Rate an

Patienten, die mit Biologika (im damaligen Fall entsprechend TNF- $\alpha$ -Inhibitoren) behandelt werden, basierend auf älteren Erhebungen einen deutlich geringeren Wert von 2,5% ansetzt. Der G-BA betont in den Tragenden Gründen zum Verfahren eine aus dieser Vorgehensweise resultierende hohe Unsicherheit der Patientenzahlen (191).

Tabelle 3-16: Zusammenfassung der Rechenschritte zur Ableitung der Patientenzahlen

	<b>Mittelwert</b>	<b>Untergrenze</b>	<b>Obergrenze</b>
Deutsche Gesamtbevölkerung $\geq 18$ Jahre	68.850.007	68.850.007	68.850.007
Perioden-Prävalenzraten CU (ICD-10-Code K51.-) in Deutschland in %	0,36%	0,23%	0,5%
Anzahl erwachsener Patienten mit einer CU-Erkrankung	247.860	158.355	344.250
Anteil erwachsener Patienten mit einer CU-Erkrankung, der mit einem Biologikum behandelt wird in %	6,12%	3,9%	8,35%
Anzahl erwachsener Patienten mit einer aktiven CU-Erkrankung, die mit einem Biologikum behandelt werden	15.169	6.176	28.745
Anteil GKV-Versicherter an der Gesamtbevölkerung	86,89%	86,89%	86,89%
Anzahl erwachsener GKV-Patienten mit einer aktiven CU-Erkrankung, die mit einem Biologikum behandelt werden	13.180	5.366	24.976
Anteil Patienten mit einer CU-Erkrankung, der mit einem Biologikum behandelt wird und zuvor auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen hat oder nicht mehr anspricht oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweist in % (Teilpopulation a))	66%	66%	66%
Anzahl der Patienten in Teilpopulation a)	10.012	4.076	18.972
Anteil GKV-Versicherter an der Gesamtbevölkerung	86,89%	86,89%	86,89%
Anzahl der GKV-Patienten in Teilpopulation a)	8.699	3.542	16.484

	Mittelwert	Untergrenze	Obergrenze
Anteil Patienten mit einer CU-Erkrankung, der auf ein Biologikum unzureichend angesprochen hat oder nicht mehr anspricht oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweist (Teilpopulation b))	34%	34%	34%
Anzahl der Patienten in Teilpopulation b)	5.157	2.100	9.773
Anteil GKV-Versicherter an der Gesamtbevölkerung	86,89%	86,89%	86,89%
Anzahl der GKV-Patienten in Teilpopulation b)	4.481	1.825	8.492
CU: Colitis ulcerosa; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme			

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
	-	-	-

Nicht zutreffend.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Es konnten keine Patienten in der Zielpopulation identifiziert werden, für die nach den Maßgaben des Nutzenbewertungsverfahrens ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen nach § 35a SGB V nachgewiesen werden kann (vgl. Modul 4B des vorliegenden Dossiers).

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Zur Darstellung der für die Erkrankung relevanten Aspekte wurden Empfehlungen, Fachliteratur und Übersichtsarbeiten zu Diagnostik, Verlauf und Therapie der CU und Originalpublikationen aus orientierenden Recherchen in der Datenbank PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) zu einzelnen Fragestellungen und Substanzen sowie veröffentlichtes Material aus einem bereits abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren in dieser Indikation herangezogen (192).

Für die Herleitung von Schätzwerten zur Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurde zunächst eine aktuelle und umfassende systematische Übersichtsarbeit identifiziert (174) und, ausgehend von dieser, einerseits weitere darin genannte Publikationen zur Epidemiologie der CU herangezogen sowie andererseits auch mittels orientierender Recherchen in PubMed zusätzliche Arbeiten zum Thema identifiziert. Dabei wurde besonderer Fokus auf möglichst aktuelle Arbeiten zur Epidemiologie der CU in Deutschland bzw. (West-) Europa gelegt.

Als Quelle für Angaben zur Gesamtbevölkerung und zur Anzahl der gesetzlich Krankenversicherten wurden aktuelle veröffentlichte Statistiken des Statistischen Bundesamtes sowie des Bundesministeriums für Gesundheit verwendet.

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Dignass A, Preiss JC, Aust DE, Autschbach F, Ballauff A, Barretton G, et al. Aktualisierte Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa 2011 – Ergebnisse einer Evidenzbasierten Konsensuskonferenz. Zeitschrift für Gastroenterologie. 2011;49(9):1276-341. Epub 2011/08/26. Aktualisierte Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa 2011 - Ergebnisse einer Evidenzbasierten Konsensuskonferenz.
2. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Ulcerative Colitis - Draft. 2016.
3. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. Gastroenterology. 2012;142(1):46-54 e42; quiz e30. Epub 2011/10/18.
4. Ott C, Obermeier F, Thieler S, Kemptner D, Bauer A, Scholmerich J, et al. The incidence of inflammatory bowel disease in a rural region of Southern Germany: a prospective population-based study. European journal of gastroenterology & hepatology. 2008;20(9):917-23. Epub 2008/09/17.
5. Osterman MT, Lichtenstein GR. Chapter 116: Ulcerative Colitis. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ (Hrsg.). Sleisengers and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 10. Auflage. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2016.
6. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. Lancet. 2012;380(9853):1606-19. Epub 2012/08/24.
7. Devlen J, Beusterien K, Yen L, Ahmed A, Cheifetz AS, Moss AC. The burden of inflammatory bowel disease: a patient-reported qualitative analysis and development of a conceptual model. Inflammatory bowel diseases. 2014;20(3):545-52. Epub 2014/01/11.
8. Wolfe BJ, Sirois FM. Beyond standard quality of life measures: the subjective experiences of living with inflammatory bowel disease. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation. 2008;17(6):877-86. Epub 2008/06/04.
9. Baker F, Haffer SC, Denniston M. Health-related quality of life of cancer and noncancer patients in Medicare managed care. Cancer. 2003;97(3):674-81. Epub 2003/01/28.
10. Lacson E, Jr., Xu J, Lin SF, Dean SG, Lazarus JM, Hakim RM. A comparison of SF-36 and SF-12 composite scores and subsequent hospitalization and mortality risks in long-term dialysis patients. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2010;5(2):252-60. Epub 2009/12/19.
11. Pickard AS, Yang Y, Lee TA. Comparison of health-related quality of life measures in chronic obstructive pulmonary disease. Health Qual Life Outcomes. 2011;9:26. Epub 2011/04/20.

12. Høivik ML, Moum B, Solberg IC, Henriksen M, Cvancarova M, Bernklev T, et al. Work disability in inflammatory bowel disease patients 10 years after disease onset: results from the IBSEN Study. *Gut*. 2013;62(3):368-75. Epub 2012/06/22.
13. Stallmach A, Häuser W, L'hoest H, Marschall U. Die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa: Herausforderungen an die Versorgung. 2012. S. 286-309.
14. Reinisch W, Sandborn WJ, Bala M, Yan S, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Response and remission are associated with improved quality of life, employment and disability status, hours worked, and productivity of patients with ulcerative colitis. *Inflammatory bowel diseases*. 2007;13(9):1135-40. Epub 2007/05/04.
15. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Arbeitsunfähigkeit bei AOK-Pflichtmitgliedern ohne Rentner (Arbeitsunfähigkeitsfälle, Arbeitsunfähigkeitsfälle je 100.000 Pflichtmitglieder, Arbeitsunfähigkeitstage, Arbeitsunfähigkeitstage je 100.000 Pflichtmitglieder, Tage je Fall). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Geschlecht, ICD-10 (Tabelle eingeschränkt durch Stichwort(e): Colitis Ulcerosa). Referenzjahr: 2008. 2018.
16. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit in der Gesetzlichen Rentenversicherung im Laufe des Berichtsjahres (Anzahl und je 100.000 aktiv Versicherte). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Zugangsalter, Geschlecht, 1. Diagnose (ICD-10) (Tabelle eingeschränkt durch Stichwort(e): Colitis Ulcerosa). Referenzjahr: 2015. 2018.
17. Childers RE, Eluri S, Vazquez C, Weise RM, Bayless TM, Hutfless S. Family history of inflammatory bowel disease among patients with ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2014;8(11):1480-97. Epub 2014/06/30.
18. Baron S, Turck D, Leplat C, Merle V, Gower-Rousseau C, Marti R, et al. Environmental risk factors in paediatric inflammatory bowel diseases: a population based case control study. *Gut*. 2005;54(3):357-63. Epub 2005/02/16.
19. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012;491(7422):119-24. Epub 2012/11/07.
20. Liu QF, Li Y, Zhao QH, Wang ZY, Hu S, Yang CQ, et al. Association of STAT4 rs7574865 polymorphism with susceptibility to inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2015;39(5):627-36. Epub 2015/06/13.
21. Spehlmann ME, Begun AZ, Burghardt J, Lepage P, Raedler A, Schreiber S. Epidemiology of inflammatory bowel disease in a German twin cohort: results of a nationwide study. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(7):968-76. Epub 2008/02/07.
22. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(4):205-17. Epub 2015/03/04.
23. Beaugerie L, Massot N, Carbonnel F, Cattan S, Gendre JP, Cosnes J. Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(7):2113-6. Epub 2001/07/27.
24. Birrenbach T, Bocker U. Inflammatory bowel disease and smoking: a review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10(6):848-59. Epub 2005/01/01.
25. Carbonnel F, Jantchou P, Monnet E, Cosnes J. Environmental risk factors in Crohn's disease and ulcerative colitis: an update. *Gastroenterol Clin Biol*. 2009;33 Suppl 3:S145-57. Epub 2010/02/02.

26. Ng SC, Bernstein CN, Vatn MH, Lakatos PL, Loftus EV, Jr., Tysk C, et al. Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2013;62(4):630-49. Epub 2013/01/22.
27. Ponder A, Long MD. A clinical review of recent findings in the epidemiology of inflammatory bowel disease. *Clin Epidemiol*. 2013;5:237-47. Epub 2013/08/08.
28. Buffie CG, Jarchum I, Equinda M, Lipuma L, Gobourne A, Viale A, et al. Profound alterations of intestinal microbiota following a single dose of clindamycin results in sustained susceptibility to *Clostridium difficile*-induced colitis. *Infect Immun*. 2012;80(1):62-73. Epub 2011/10/19.
29. Craven M, Egan CE, Dowd SE, McDonough SP, Dogan B, Denkers EY, et al. Inflammation drives dysbiosis and bacterial invasion in murine models of ileal Crohn's disease. *PLoS one*. 2012;7(7):e41594. Epub 2012/08/01.
30. He Q, Wang L, Wang F, Wang C, Tang C, Li Q, et al. Microbial fingerprinting detects intestinal microbiota dysbiosis in Zebrafish models with chemically-induced enterocolitis. *BMC Microbiol*. 2013;13:289. Epub 2013/12/12.
31. Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. *The New England journal of medicine*. 2011;365(18):1713-25. Epub 2011/11/04.
32. Loftus EV, Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1504-17. Epub 2004/05/29.
33. Timmer A. Epidemiologie der CED. In: Hoffmann JC, Kroesen AJ, Klump B (Hrsg.). *Chronisch entzündliche Darmerkrankungen - Handbuch für Klinik und Praxis*. 2. Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2009.
34. Khalili H, Huang ES, Ananthakrishnan AN, Higuchi L, Richter JM, Fuchs CS, et al. Geographical variation and incidence of inflammatory bowel disease among US women. *Gut*. 2012;61(12):1686-92. Epub 2012/01/14.
35. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(1):423-39. Epub 2010/06/22.
36. Roose L, D'Cunja J, Biedermann L. [Ulcerative colitis]. *Praxis*. 2016;105(11):607-15. Epub 2016/05/26. Colitis ulcerosa.
37. Sartor RB. Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nature clinical practice Gastroenterology & hepatology*. 2006;3(7):390-407. Epub 2006/07/05.
38. Kaser A, Zeissig S, Blumberg RS. Inflammatory bowel disease. *Annual review of immunology*. 2010;28:573-621. Epub 2010/03/03.
39. Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2007;448:427.
40. Fujino S, Andoh A, Bamba S, Ogawa A, Hata K, Araki Y, et al. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2003;52(1):65-70. Epub 2002/12/13.
41. Heneghan AF, Pierre JF, Kudsk KA. JAK-STAT and intestinal mucosal immunology. *Jak-Stat*. 2013;2(4):e25530. Epub 2014/01/15.
42. Coskun M, Salem M, Pedersen J, Nielsen OH. Involvement of JAK/STAT signaling in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Pharmacological research*. 2013;76:1-8. Epub 2013/07/06.

43. Danese S, Grisham M, Hodge J, Telliez JB. JAK inhibition using tofacitinib for inflammatory bowel disease treatment: a hub for multiple inflammatory cytokines. *American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology*. 2016;310(3):G155-62. Epub 2015/11/27.
44. Gálvez J. Role of Th17 Cells in the Pathogenesis of Human IBD. *ISRN Inflamm*. 2014;2014:928461. Epub 2014/08/08.
45. Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ. Janus kinases in immune cell signaling. *Immunological reviews*. 2009;228(1):273-87.
46. Langrish CL, McKenzie BS, Wilson NJ, de Waal Malefyt R, Kastelein RA, Cua DJ. IL-12 and IL-23: master regulators of innate and adaptive immunity. *Immunological reviews*. 2004;202:96-105.
47. O'Sullivan LA, Liongue C, Lewis RS, Stephenson SE, Ward AC. Cytokine receptor signaling through the Jak-Stat-Socs pathway in disease. *Molecular immunology*. 2007;44(10):2497-506.
48. Scher JU, Littman DR, Abramson SB. Microbiome in Inflammatory Arthritis and Human Rheumatic Diseases. *Arthritis & rheumatology*. 2016;68(1):35-45.
49. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, Chao CC, Sathe M, Grein J, et al. IL-23 induces spondyloarthritis by acting on ROR-gamma+ CD3+CD4-CD8- enthesal resident T cells. *Nature medicine*. 2012;18(7):1069-76.
50. Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(5):329-42. Epub 2014/04/23.
51. Olivera P, Danese S, Peyrin-Biroulet L. JAK inhibition in inflammatory bowel disease. *Expert review of clinical immunology*. 2017;13(7):693-703. Epub 2017/02/07.
52. Cornick S, Tawiah A, Chadee K. Roles and regulation of the mucus barrier in the gut. *Tissue Barriers*. 2015;3(1-2):e982426. Epub 2015/04/04.
53. Sturm A, Dignass AU. Epithelial restitution and wound healing in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2008;14(3):348-53. Epub 2008/01/18.
54. Pickert G, Neufert C, Leppkes M, Zheng Y, Wittkopf N, Warntjen M, et al. STAT3 links IL-22 signaling in intestinal epithelial cells to mucosal wound healing. *J Exp Med*. 2009;206(7):1465-72. Epub 2009/07/01.
55. Zundler S, Neurath MF. Immunopathogenesis of inflammatory bowel diseases: functional role of T cells and T cell homing. *Clinical and experimental rheumatology*. 2015;33(4 Suppl 92):S19-28. Epub 2015/10/13.
56. Compare D, Nardone G. Contribution of gut microbiota to colonic and extracolonic cancer development. *Digestive diseases*. 2011;29(6):554-61. Epub 2011/12/20.
57. Klampfer L, Huang J, Sasazuki T, Shirasawa S, Augenlicht L. Inhibition of interferon gamma signaling by the short chain fatty acid butyrate. *Mol Cancer Res*. 2003;1(11):855-62. Epub 2003/10/01.
58. Mudter J, Neurath MF. Die Rolle von Zytokinen in der Pathogenese und Therapie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz*. 2003;46(3):217-24.
59. Fournier BM, Parkos CA. The role of neutrophils during intestinal inflammation. *Mucosal immunology*. 2012;5(4):354-66. Epub 2012/04/12.
60. Van Assche G, Rutgeerts P. Physiological basis for novel drug therapies used to treat the inflammatory bowel diseases. I. Immunology and therapeutic potential of antiadhesion molecule therapy in inflammatory bowel disease. *American journal of*

- physiology Gastrointestinal and liver physiology. 2005;288(2):G169-74. Epub 2005/01/14.
61. Mosli MH, Rivera-Nieves J, Feagan BG. T-cell trafficking and anti-adhesion strategies in inflammatory bowel disease: current and future prospects. *Drugs*. 2014;74(3):297-311. Epub 2014/01/24.
  62. Briskin M, Winsor-Hines D, Shyjan A, Cochran N, Bloom S, Wilson J, et al. Human mucosal addressin cell adhesion molecule-1 is preferentially expressed in intestinal tract and associated lymphoid tissue. *Am J Pathol*. 1997;151(1):97-110. Epub 1997/07/01.
  63. Hanauer SB. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12 Suppl 1:S3-9. Epub 2005/12/27.
  64. Monteleone G, Caprioli F. T-cell-directed therapies in inflammatory bowel diseases. *Clin Sci (Lond)*. 2010;118(12):707-15. Epub 2010/03/31.
  65. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017;389(10080):1756-70. Epub 2016/12/05.
  66. Baumgart DC. The diagnosis and treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Dtsch Arztebl Int*. 2009;106(8):123-33. Epub 2009/07/02.
  67. Kucharzik T, Dignass A, Atreya R, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K, et al. S3-Leitlinie – Colitis ulcerosa. Mai 2018 – AWMF-Registriernummer: 021-009. 2018. Verfügbar unter: <https://www.dgvs.de/wissen-kompakt/leitlinien/leitlinien-der-dgvs/colitis-ulcerosa/>. [Zugriff am: 18.06.2018]
  68. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005;19 Suppl A:5A-36A. Epub 2005/09/10.
  69. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1785-94. Epub 2011/05/03.
  70. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, Aadland E, Hoie O, Cvancarova M, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(4):431-40. Epub 2008/12/23.
  71. Monstad I, Hovde O, Solberg IC, B AM. Clinical course and prognosis in ulcerative colitis: results from population-based and observational studies. *Ann Gastroenterol*. 2014;27(2):95-104. Epub 2014/04/16.
  72. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Nielsen OH, Binder V. Changes in extent of ulcerative colitis: a study on the course and prognostic factors. *Scand J Gastroenterol*. 1996;31(3):260-6. Epub 1996/03/01.
  73. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology*. 1994;107(1):3-11. Epub 1994/07/01.
  74. Gan SI, Beck PL. A new look at toxic megacolon: an update and review of incidence, etiology, pathogenesis, and management. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(11):2363-71. Epub 2003/11/26.
  75. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of

- Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *Journal of Crohn's & colitis*. 2017;11(7):769-84. Epub 2017/05/18.
76. Miniello S, Marzaioli R, Balzanelli MG, Dantona C, Lippolis AS, Barnaba D, et al. Toxic megacolon in ulcerative rectocolitis. Current trends in clinical evaluation, diagnosis and treatment. *Ann Ital Chir*. 2014;85(1):45-9. Epub 2014/04/24.
77. Buhr HJ, Utzig M, Stange E. Chirurgie [Surgery in ulcerative colitis]. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2004;42(9):1018-20. Epub 2004/09/30. *Chirurgie*.
78. Travis SP, Stange EF, Lemann M, Oresland T, Bemelman WA, Chowers Y, et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohns Colitis*. 2008;2(1):24-62. Epub 2008/03/01.
79. Kornbluth A, Sachar DB, Practice Parameters Committee of the American College of G. Ulcerative colitis practice guidelines in adults (update): American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(7):1371-85. Epub 2004/07/06.
80. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*. 2001;48(4):526-35. Epub 2001/03/15.
81. Herszényi L, Barabás L, Miheller P, Tulassay Z. Colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease: the true impact of the risk. *Digestive diseases*. 2015;33(1):52-7. Epub 2014/12/23.
82. Hauser H. Das Kolorektale Karzinom - Teil 1: Epidemiologie, Präkanzerosen Primär- und Sekundärprävention. *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen*. 2004;2(4):6-11.
83. von Herbay A. Karzinome bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. *Internist*. 1998;39:1024-9.
84. Beaugerie L, Svrcek M, Seksik P, Bouvier AM, Simon T, Allez M, et al. Risk of colorectal high-grade dysplasia and cancer in a prospective observational cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2013;145(1):166-75 e8. Epub 2013/04/02.
85. Van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B, Danese S, Gionchetti P, Moser G, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 3: special situations. *Journal of Crohn's & colitis*. 2013;7(1):1-33. Epub 2012/10/09.
86. Velayos FS, Loftus EV, Jr., Jess T, Harmsen WS, Bida J, Zinsmeister AR, et al. Predictive and protective factors associated with colorectal cancer in ulcerative colitis: A case-control study. *Gastroenterology*. 2006;130(7):1941-9. Epub 2006/06/10.
87. Allen PB, Kamm MA, De Cruz P, Desmond PV. Dysplastic lesions in ulcerative colitis: changing paradigms. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(11):1978-83. Epub 2010/08/31.
88. Tajiri T, Tate G, Mitsuya T, Endo Y, Inoue K, Yoshida M, et al. Localized giant inflammatory polyposis (filiform polyposis) with diverticula in ulcerative colitis. *Journal of gastroenterology*. 2003;38(9):912-4. Epub 2003/10/18.
89. Torres J, Billioud V, Sachar DB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis as a progressive disease: the forgotten evidence. *Inflammatory bowel diseases*. 2012;18(7):1356-63. Epub 2011/12/14.
90. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL, EpiCom E. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *Journal of Crohn's & colitis*. 2013;7(4):322-37. Epub 2013/02/12.

91. Stocchi L, Pemberton JH. Pouch and pouchitis. *Gastroenterology clinics of North America*. 2001;30(1):223-41. Epub 2001/06/08.
92. Cima RR. Timing and indications for colectomy in chronic ulcerative colitis: Surgical consideration. *Digestive diseases*. 2010;28(3):501-7. Epub 2010/10/12.
93. Biondi A, Zoccali M, Costa S, Troci A, Contessini-Avesani E, Fichera A. Surgical treatment of ulcerative colitis in the biologic therapy era. *World J Gastroenterol*. 2012;18(16):1861-70. Epub 2012/05/09.
94. Eriksson C, Cao Y, Rundquist S, Zhulina Y, Henriksson I, Montgomery S, et al. Changes in medical management and colectomy rates: a population-based cohort study on the epidemiology and natural history of ulcerative colitis in Orebro, Sweden, 1963-2010. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2017;46(8):748-57. Epub 2017/08/24.
95. Frolkis AD, de Bruyn J, Jette N, Lowerison M, Engbers J, Ghali W, et al. The Association of Smoking and Surgery in Inflammatory Bowel Disease is Modified by Age at Diagnosis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2016;7:e165. Epub 2016/04/23.
96. Itzkowitz SH, Present DH, Crohn's, Colitis Foundation of America Colon Cancer in IBDSG. Consensus conference: Colorectal cancer screening and surveillance in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11(3):314-21. Epub 2005/03/01.
97. Larson DW, Pemberton JH. Current concepts and controversies in surgery for IBD. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1611-9. Epub 2004/05/29.
98. McIntyre PB, Pemberton JH, Wolff BG, Beart RW, Dozois RR. Comparing functional results one year and ten years after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum*. 1994;37(4):303-7. Epub 1994/04/01.
99. Beddy D, Dozois EJ, Pemberton JH. Perioperative complications in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(7):1610-9. Epub 2011/06/16.
100. Shen B, Lashner BA. Diagnosis and treatment of pouchitis. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2008;4(5):355-61. Epub 2008/05/01.
101. Pardi DS, Sandborn WJ. Systematic review: the management of pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(8):1087-96. Epub 2006/04/14.
102. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet*. 2007;369(9573):1641-57. Epub 2007/05/15.
103. Hueting WE, Buskens E, van der Tweel I, Gooszen HG, van Laarhoven CJ. Results and complications after ileal pouch anal anastomosis: a meta-analysis of 43 observational studies comprising 9,317 patients. *Dig Surg*. 2005;22(1-2):69-79. Epub 2005/04/20.
104. Kiss LS, Lakatos PL. Natural history of ulcerative colitis: current knowledge. *Curr Drug Targets*. 2011;12(10):1390-5. Epub 2011/04/07.
105. Turunen P, Ashorn M, Auvinen A, Iltanen S, Huhtala H, Kolho KL. Long-term health outcomes in pediatric inflammatory bowel disease: a population-based study. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(1):56-62. Epub 2008/07/16.
106. Lee JH, Cheon JH, Moon CM, Park JJ, Hong SP, Kim TI, et al. Do patients with ulcerative colitis diagnosed at a young age have more severe disease activity than patients diagnosed when older? *Digestion*. 2010;81(4):237-43. Epub 2010/01/30.
107. Riegler G, Tartaglione MT, Carratu R, D'Inca R, Valpiani D, Russo MI, et al. Age-related clinical severity at diagnosis in 1705 patients with ulcerative colitis: a study by

- GISC (Italian Colon-Rectum Study Group). *Dig Dis Sci.* 2000;45(3):462-5. Epub 2000/04/05.
108. Ananthakrishnan AN, Issa M, Beaulieu DB, Skaros S, Knox JF, Lemke K, et al. History of medical hospitalization predicts future need for colectomy in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(2):176-81. Epub 2008/08/06.
109. Dave M, Loftus EV, Jr. Mucosal healing in inflammatory bowel disease-a true paradigm of success? *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2012;8(1):29-38. Epub 2012/02/22.
110. Lichtenstein GR, Rutgeerts P. Importance of mucosal healing in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16(2):338-46. Epub 2009/07/29.
111. Neurath MF, Travis SP. Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Gut.* 2012;61(11):1619-35. Epub 2012/07/31.
112. Pineton de Chambrun G, Peyrin-Biroulet L, Lemann M, Colombel JF. Clinical implications of mucosal healing for the management of IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;7(1):15-29. Epub 2009/12/02.
113. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, Rumbles S, Schofield G, Kamm M, et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2004;126(2):451-9. Epub 2004/02/06.
114. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, Rumbles S, Schofield G, Kamm MA, et al. Cancer surveillance in longstanding ulcerative colitis: endoscopic appearances help predict cancer risk. *Gut.* 2004;53(12):1813-6. Epub 2004/11/16.
115. Parente F, Molteni M, Marino B, Colli A, Ardizzone S, Greco S, et al. Are colonoscopy and bowel ultrasound useful for assessing response to short-term therapy and predicting disease outcome of moderate-to-severe forms of ulcerative colitis?: a prospective study. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(5):1150-7. Epub 2009/12/10.
116. Wright R, Truelove SR. Serial rectal biopsy in ulcerative colitis during the course of a controlled therapeutic trial of various diets. *Am J Dig Dis.* 1966;11(11):847-57. Epub 1966/11/01.
117. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, Esser D, Wang Y, Lang Y, et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2011;141(4):1194-201. Epub 2011/07/05.
118. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *The New England journal of medicine.* 2005;353(23):2462-76. Epub 2005/12/13.
119. Ardizzone S, Cassinotti A, Duca P, Mazzali C, Penati C, Manes G, et al. Mucosal healing predicts late outcomes after the first course of corticosteroids for newly diagnosed ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(6):483-9 e3. Epub 2011/01/05.
120. Ferrante M, Vermeire S, Fidder H, Schnitzler F, Noman M, Van Assche G, et al. Long-term outcome after infliximab for refractory ulcerative colitis. *J Crohns Colitis.* 2008;2(3):219-25. Epub 2008/09/01.
121. Frøslie KF, Jahnsen J, Moum BA, Vatn MH, Group I. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology.* 2007;133(2):412-22. Epub 2007/08/08.
122. Gupta RB, Harpaz N, Itzkowitz S, Hossain S, Matula S, Kornbluth A, et al. Histologic inflammation is a risk factor for progression to colorectal neoplasia in ulcerative

- colitis: a cohort study. *Gastroenterology*. 2007;133(4):1099-105; quiz 340-1. Epub 2007/10/09.
123. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2015;21(8):1982-92. Epub 2015/07/15.
124. Lakatos L, Pandur T, David G, Balogh Z, Kuronya P, Tollas A, et al. Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: results of a 25-year follow-up study. *World J Gastroenterol*. 2003;9(10):2300-7. Epub 2003/10/17.
125. Veloso FT, Carvalho J, Magro F. Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. *J Clin Gastroenterol*. 1996;23(1):29-34. Epub 1996/07/01.
126. Thomas PD, Keat AC, Forbes A, Ciclitira PJ, Nicholls RJ. Extraintestinal manifestations of ulcerative colitis following restorative proctocolectomy. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 1999;11(9):1001-5. Epub 1999/09/30.
127. Reinshagen M, Fölsch UR. Extraintestinale Manifestationen bei Colitis ulcerosa - Leitlinie. 2004. Verfügbar unter: [https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2016/11/Leitlinie\\_Colitis\\_ulcerosa\\_13.pdf](https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2016/11/Leitlinie_Colitis_ulcerosa_13.pdf). [Zugriff am: 13.02.2018]
128. Sands BE. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1518-32. Epub 2004/05/29.
129. Beigel F. Diagnostik bei CED. *Der bayrische Internist*. 2013;33(1-2):12-8.
130. Schoepfer AM, Trummler M, Seeholzer P, Seibold-Schmid B, Seibold F. Discriminating IBD from IBS: comparison of the test performance of fecal markers, blood leukocytes, CRP, and IBD antibodies. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(1):32-9. Epub 2007/10/11.
131. Schröder O, Naumann M, Shastri Y, Povse N, Stein J. Prospective evaluation of faecal neutrophil-derived proteins in identifying intestinal inflammation: combination of parameters does not improve diagnostic accuracy of calprotectin. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(7):1035-42. Epub 2007/09/20.
132. 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 & colitis*. 2017;11(6):649-70. Epub 2017/02/06.
133. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006;55(6):749-53. Epub 2006/05/16.
134. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J*. 1955;2(4947):1041-8. Epub 1955/10/29.
135. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2017-B-268 vom 12.02.2018 - Tofacitinib zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa. 2018.
136. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2017-B-268 Tofacitinib - Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa. 2018.

137. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ulcerative colitis: management. Clinical guideline. 2013.
138. AbbVie Ltd. Fachinformation Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze; Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen. Stand: April 2018. 2018. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). [Zugriff am: 15.06.2018]
139. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation REMICADE® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2018. 2018. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). [Zugriff am: 07.06.2018]
140. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation Simponi® 50 mg Injektionslösung, Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze. Stand: März 2018. 2018. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). [Zugriff am: 07.06.2018]
141. Takeda GmbH. Fachinformation ENTYVIO® 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2018. 2018. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). [Zugriff am: 07.06.2018]
142. Rennard SI, Fogarty C, Kelsen S, Long W, Ramsdell J, Allison J, et al. The safety and efficacy of infliximab in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(9):926-34. Epub 2007/02/10.
143. Yanai H, Hanauer SB. Assessing response and loss of response to biological therapies in IBD. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(4):685-98. Epub 2011/03/24.
144. D'Haens G, Bressler BL, Danese S, Gibson PR, Hanauer SB, Sandborn WJ. DOP082. Identified areas of need to enhance evidence-based inflammatory bowel disease management and patient care. ECCO Congress Abstracts 2014. Wien: European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO); 2014.
145. Yarur AJ, Deshpande AR, Sussman DA, Hauenstein S, Lockton S, Barkin JS, et al. Clinical Research Highlights in IBD: Diagnosis and Anti-Tumor Necrosis Factor Monitoring: Serum Adalimumab Levels and Antibodies Correlate with Endoscopic Intestinal Inflammation and Inflammatory Markers in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Digestive Disease Week 2013*; Aug; Orlando, Florida: Gastro-Hep Communications, Inc.; 2013. p. 6.
146. Ordás I, Mould DR, Feagan BG, Sandborn WJ. Anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: pharmacokinetics-based dosing paradigms. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91(4):635-46. Epub 2012/02/24.
147. Grinspan A, Kornbluth A. Positioning Therapy for Ulcerative Colitis. *Current gastroenterology reports*. 2015;17(8):29. Epub 2015/07/06.
148. Iborra M, Perez-Gisbert J, Bosca-Watts MM, Lopez-Garcia A, Garcia-Sanchez V, Lopez-Sanroman A, et al. Effectiveness of adalimumab for the treatment of ulcerative colitis in clinical practice: comparison between anti-tumour necrosis factor-naive and non-naive patients. *Journal of gastroenterology*. 2017;52(7):788-99. Epub 2016/10/11.
149. Van Assche G, Vermeire S, Ballet V, Gabriels F, Noman M, D'Haens G, et al. Switch to adalimumab in patients with Crohn's disease controlled by maintenance infliximab: prospective randomised SWITCH trial. *Gut*. 2012;61(2):229-34. Epub 2011/09/29.
150. Gisbert JP, Marin AC, McNicholl AG, Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(7):613-23. Epub 2015/02/06.
151. Bürger M, Schmidt C, Teich N, Stallmach A. Medical Therapy of Active Ulcerative Colitis. *Viszeralmedizin*. 2015;31(4):236-45. Epub 2015/11/12.

152. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *The New England journal of medicine*. 2013;369(8):699-710. Epub 2013/08/24.
153. Essat M, Tappenden P, Ren S, Bessey A, Archer R, Wong R, et al. Vedolizumab for the Treatment of Adults with Moderate-to-Severe Active Ulcerative Colitis: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *PharmacoEconomics*. 2016;34(3):245-57. Epub 2015/10/20.
154. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut*. 2011;60(6):780-7. Epub 2011/01/07.
155. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146(1):85-95; quiz e14-5. Epub 2013/06/06.
156. Nielsen OH, Ainsworth MA. Tumor necrosis factor inhibitors for inflammatory bowel disease. *The New England journal of medicine*. 2013;369(8):754-62. Epub 2013/08/24.
157. Olesen CM, Coskun M, Peyrin-Biroulet L, Nielsen OH. Mechanisms behind efficacy of tumor necrosis factor inhibitors in inflammatory bowel diseases. *Pharmacology & therapeutics*. 2016;159:110-9. Epub 2016/01/26.
158. Khanna R, Sattin BD, Afif W, Benchimol EI, Bernard EJ, Bitton A, et al. Review article: a clinician's guide for therapeutic drug monitoring of infliximab in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(5):447-59. Epub 2013/07/16.
159. Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, Bitton A, Jones J, Leontiadis GI, et al. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus. *Gastroenterology*. 2015;148(5):1035-58 e3. Epub 2015/03/10.
160. Jess T, Gamborg M, Munkholm P, Sorensen TI. Overall and cause-specific mortality in ulcerative colitis: meta-analysis of population-based inception cohort studies. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(3):609-17. Epub 2006/12/13.
161. Ørding Olsen K, Juul S, Berndtsson I, Oresland T, Laurberg S. Ulcerative colitis: female fecundity before diagnosis, during disease, and after surgery compared with a population sample. *Gastroenterology*. 2002;122(1):15-9. Epub 2002/01/10.
162. Fazio VW, Ziv Y, Church JM, Oakley JR, Lavery IC, Milsom JW, et al. Ileal pouch-anal anastomoses complications and function in 1005 patients. *Annals of surgery*. 1995;222(2):120-7. Epub 1995/08/01.
163. Clark JD, Flanagan ME, Telliez JB. Discovery and development of Janus kinase (JAK) inhibitors for inflammatory diseases. *Journal of medicinal chemistry*. 2014;57(12):5023-38. Epub 2014/01/15.
164. Karaman MW, Herrgard S, Treiber DK, Gallant P, Atteridge CE, Campbell BT, et al. A quantitative analysis of kinase inhibitor selectivity. *Nature biotechnology*. 2008;26(1):127-32. Epub 2008/01/10.
165. Meyer DM, Jesson MI, Li X, Elrick MM, Funckes-Shippy CL, Warner JD, et al. Anti-inflammatory activity and neutrophil reductions mediated by the JAK1/JAK3 inhibitor, CP-690,550, in rat adjuvant-induced arthritis. *J Inflamm (Lond)*. 2010;7:41. Epub 2010/08/13.

166. Russell SM, Johnston JA, Noguchi M, Kawamura M, Bacon CM, Friedmann M, et al. Interaction of IL-2R beta and gamma c chains with Jak1 and Jak3: implications for XSCID and XCID. *Science*. 1994;266(5187):1042-5. Epub 1994/11/11.
167. Thomis DC, Berg LJ. Peripheral expression of Jak3 is required to maintain T lymphocyte function. *The Journal of experimental medicine*. 1997;185(2):197-206. Epub 1997/01/20.
168. Walker JG, Smith MD. The Jak-STAT pathway in rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2005;32(9):1650-3. Epub 2005/09/06.
169. Pfizer Ltd. Fachinformation Tofacitinib - XELJANZ® 5 mg / 10 mg Filmtabletten. Stand: Juli 2018. 2018.
170. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, Vranic I, Su C, Rousell S, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *The New England journal of medicine*. 2012;367(7):616-24. Epub 2012/08/17.
171. 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.
172. Panés J, Vermeire S, Lindsay JO, Sands BE, Su C, Friedman G, et al. Tofacitinib in Patients with Ulcerative Colitis: Health-Related Quality of Life in Phase 3 Randomised Controlled Induction and Maintenance Studies. *J Crohns Colitis*. 2018;12(2):145-56. Epub 2017/10/14.
173. Panés J, Sandborn WJ, Schreiber S, Sands BE, Vermeire S, D'Haens G, et al. Tofacitinib for induction and maintenance therapy of Crohn's disease: results of two phase IIb randomised placebo-controlled trials. *Gut*. 2017;66(6):1049-59. Epub 2017/02/18.
174. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017;390(10114):2769-78. Epub 2017/10/21.
175. Burisch J, Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(8):942-51. Epub 2015/02/18.
176. Brandes JW, Lorenz-Meyer H. [Epidemiologic aspects of Crohn regional enterocolitis and ulcerative colitis in Marburg/Lahn (West Germany) between 1962 and 1975]. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 1983;21(2):69-78. Epub 1983/02/01. Epidemiologische Aspekte zur Enterocolitis regionalis Crohn und Colitis ulcerosa in Marburg/Lahn (FRG) zwischen 1962 und 1975.
177. Dirks E, Forster S, Thom M, Quebe-Fehling E, Goebell H. [Prospective study of the incidence and prevalence of ulcerative colitis in a large urban population in Germany (western Ruhr area)]. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 1994;32(6):332-7. Epub 1994/06/01. Prospektive Untersuchung von Inzidenz und Prävalenz der Colitis ulcerosa in einer Grossstadtbevölkerung in Deutschland (Westliches Ruhrgebiet).
178. Timmer A, Goebell H. Incidence of ulcerative colitis, 1980-1995--a prospective study in an urban population in Germany. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 1999;37(11):1079-84. Epub 1999/12/22.
179. Daiss W, Scheurlen M, Malchow H. Epidemiology of inflammatory bowel disease in the county of Tübingen (West Germany). *Scandinavian journal of gastroenterology Supplement*. 1989;170:39-43; discussion 50-5. Epub 1989/01/01.
180. Häckl D, Beier D, Jacob J, Kissler A. Epidemiology and treatment of ulcerative colitis in Germany. Final Report. 2018.

181. Hein R, Köster I, Schubert I. V30: Schätzung der Prävalenz von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa in Deutschland auf der Basis von GKV-Daten. In: Universität Regensburg, editor. 7 Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie - Populationen und Patienten: Epidemiologie als Brücke in eine gesunde Zukunft; Regensburg 2012.
182. 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. Epub 2014/09/27.
183. Hein R, Köster I, Küpper-Nybelen J, Schubert I. Epidemiologie, Versorgung und Kostenschätzung für Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Abschlussbericht Takeda Pharma Vertrieb GmbH. 2015. Verfügbar unter: [http://www.pmvforschungsguppe.de/pdf/02\\_forschung/a\\_ergebnis\\_mccu.pdf](http://www.pmvforschungsguppe.de/pdf/02_forschung/a_ergebnis_mccu.pdf). [Zugriff
184. Grandt D, Schubert I. Arzneimittelreport 2016, Analysen zur Arzneimitteltherapie und Arzneimitteltherapiesicherheit, Band 39. 2016.
185. Kaufmännische Krankenkasse. KKH-Versicherte mit CED-chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa /ICD-Schlüssel K51 und Morbus Crohn/ICD-Schlüssel K50) in den einzelnen Ländern 2015. Verfügbar unter: <https://www.kkh.de/content/dam/KKH/Grafiken/Presse/Erkrankungen/CED%20-%20Chronisch-entz%c3%bcndliche%20Darmerkrankungen/CED-erkrankte%20KKH-Versicherte%20in%20den%20Bundesl%c3%a4ndern.pdf>. [Zugriff am: 09.02.2018]
186. Statistisches Bundesamt. Statistisches Jahrbuch 2017: Bevölkerung, Familien, Lebensformen (Stand: 31.12.2015). 2017. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/StatistischesJahrbuch/Bevoelkerung.pdf?blob=publicationFile>. [Zugriff am: 11.01.2018]
187. Bokemeyer B. CED-Behandlung in Deutschland. Betrachtungen zur sinnvollen Vernetzung. *Der Gastroenterologe.* 2007;2(6):447-55. Epub 22.10.2007.
188. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln 2017. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2015Bund\\_Juli\\_2017.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juli_2017.pdf). [Zugriff am: 15.01.2018]
189. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vedolizumab. 2015. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2143/2015-01-08\\_AM-RL-XII\\_Vedolizumab\\_2014-07-15-D-122\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2143/2015-01-08_AM-RL-XII_Vedolizumab_2014-07-15-D-122_BAnz.pdf). [Zugriff am: 08.01.2015]
190. Takeda GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Vedolizumab, Takeda GmbH, Modul 3A, Colitis ulcerosa. 2014. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-563/2014-07-10\\_Modul3A\\_Vedolizumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-563/2014-07-10_Modul3A_Vedolizumab.pdf). [Zugriff am: 09.02.2018]
191. 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 – 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](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: 08.01.2015]
192. Pfizer Pharma GmbH. Ableitung der Zielpopulation AWG B - CU. 2018.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, so dass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### Einleitende Erläuterung zum Abschnitt 3.3

CU ist eine chronische, im häufigsten Fall lebenslang bestehend bleibende Erkrankung. Ihre Therapie erfolgt in der Regel kontinuierlich und ist zeitlich nicht begrenzt. Weder für das zu bewertende Arzneimittel Tofacitinib noch für eine der zVTen (Adalimumab, Golimumab, Infliximab oder Vedolizumab) wird gemäß der jeweils zugehörigen Fachinformation eine Höchstanwendungsdauer definiert. Als Folge davon beziehen sich sämtliche Angaben zur Behandlung im Abschnitt 3.3 einheitlich auf eine Behandlungsdauer von einem Jahr. Diese Standardisierung der Behandlungsdauer verbessert die Vergleichbarkeit der Therapiekosten und ermöglicht einen sachgerechten Vergleich der jährlichen Therapiekosten je behandeltem Patienten. Die (hypothetische) maximale Behandlungsdauer bei Nicht-Ansprechen ist für die Kalkulation der Jahrestherapiekosten nicht relevant und wird nicht berücksichtigt.

Tofacitinib ebenso wie alle als zVT benannten Arzneimittel erfordern bei Beginn der Behandlung der CU in der Zielpopulation des vorliegenden Dossiers einmalig jeweils eine sogenannte Induktionsphase, in welcher andere (höhere) Dosierungen und/oder andere (kürzere) Behandlungsintervalle vorgesehen sind als in der daran anschließenden (und für den Rest der Behandlung standardmäßig vorgesehenen) Erhaltungsphase. Da die fachinformationsgemäß durchgeführte Induktionstherapie bei der Behandlung der CU bei einigen der dargestellten Arzneimittel im ersten Jahr (Induktionsjahr) zu einem gegenüber den Folgejahren (Erhaltungstherapie), signifikant höheren Verbrauch des Arzneimittels führen kann, werden im Abschnitt 3.3 alle Angaben für alle Wirkstoffe jeweils für Induktionsjahr und Folgejahre separat aufgeführt.

Alle weiteren in den Fachinformationen vorgesehenen Dosisanpassungen, Behandlungsunterbrechungen oder -abbrüche stellen gegenüber der jeweiligen Standardbehandlung klar definierte Sonderszenarien dar. Diese werden in Abschnitt 3.3.6 adressiert.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für*

die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-18: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Tofacitinib (L04AA29)	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-10	Zweimal täglich kontinuierlich	730	0,5
Adalimumab (L04AB04)	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-10	Induktionsdosis in Woche 0 bzw. Woche 2, danach alle zwei Wochen kontinuierlich	Induktionsjahr: 27 Folgejahre: 26	1
Golimumab (L04AB06)	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-10	Induktion in Woche 0 und Woche 2, danach alle vier Wochen kontinuierlich	Induktionsjahr: 14 Folgejahre: 13	1
Infliximab (L04AB02)	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-10	Induktion in Woche 2 und Woche 6, danach alle 8 Wochen. kontinuierlich	Induktionsjahr: 8 Folgejahre: 6,5	1
Vedolizumab (L04AA33)	Teilpopulation b) gemäß Tabelle 3-10	Induktion in Woche 2 und Woche 6, danach alle 8 Wochen kontinuierlich	Induktionsjahr: 8 Folgejahre: 6,5	1
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

### Angaben zum Behandlungsmodus

#### *Tofacitinib (XELJANZ®)*

Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben (1).

Die empfohlene Dosierung von Tofacitinib bei der Behandlung der CU beträgt in der Induktionsphase 10 mg oral zweimal täglich als Tablette; zu geben für mindestens acht

Wochen (1). In der Erhaltungsphase werden standardmäßig 5 mg oral zweimal täglich empfohlen (1). Die Behandlung erfolgt kontinuierlich, daher wird von 730 Behandlungen (jeweils bestehend aus einer Einnahme von 10 mg [Induktion] bzw. 5 mg [Erhaltung] Tofacitinib zweimal täglich) an 365 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr ausgegangen.

### ***Adalimumab (Humira®)***

Adalimumab ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven CU bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Glukokortikoide und 6-MP oder AZA, unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist (2).

Die empfohlene Induktionsdosis für Adalimumab beträgt bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer CU 160 mg in Woche 0 (die Dosis kann als vier Injektionen innerhalb eines Tages oder als zwei Injektionen pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht werden) und 80 mg in Woche 2. Nach der Induktionsbehandlung beträgt die empfohlene Dosis 40 mg als subkutane Injektion jede zweite Woche (2). Aufgrund des zweiwöchigen Behandlungsintervalls wird von 26 Behandlungen pro Jahr ausgegangen; im Induktionsjahr kommt hier noch eine Behandlung (in Woche 0) zusätzlich hinzu.

### ***Golimumab (Simponi®)***

Golimumab ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven CU bei erwachsenen Patienten, 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 (3).

Die Dosierung von Golimumab bei der Behandlung der CU unterscheidet sich je nach Körpergewicht der Patienten: bei Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 80 kg wird Golimumab mit einer initialen Dosis von 200 mg verabreicht, gefolgt von 100 mg nach zwei Wochen und einer anschließenden Erhaltungsdosis von 50 mg alle vier Wochen. Bei Patienten mit einem Körpergewicht von 80 kg oder mehr beträgt die Erhaltungsdosis nach identischer Initialisierungsphase 100 mg alle vier Wochen (3). Aufgrund des vierwöchigen Behandlungsintervalls wird von 13 Behandlungen pro Jahr ausgegangen; im Induktionsjahr kommt hier noch eine Behandlung (mit der initialen Dosis) zusätzlich hinzu.

### ***Infliximab (Remicade®)***

Infliximab ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven CU 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 (4).

Zur Behandlung der CU wird Infliximab in einer Dosierung von 5 mg/kg Körpergewicht als intravenöse Infusion verabreicht. Dies wird zwei und sechs Wochen nach der Erstinfusion und im Anschluss daran alle acht Wochen wiederholt (4). Im Induktionsjahr fallen somit acht

Behandlungen an; in der Erhaltungstherapie wird aufgrund des achtwöchigen Behandlungsintervalls von 6,5 Behandlungen pro Jahr ausgegangen.

***Vedolizumab (Entyvio®)***

Vedolizumab ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der TNF- $\alpha$ -Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen (5).

Zur Behandlung der CU wird Vedolizumab in einer Dosierung von 300 mg als intravenöse Infusion verabreicht. Dies wird zwei und sechs Wochen nach der Erstinfusion und im Anschluss daran alle acht Wochen wiederholt (5). Im Induktionsjahr fallen somit acht Behandlungen an; in der Erhaltungstherapie wird aufgrund des achtwöchigen Behandlungsintervalls von 6,5 Behandlungen pro Jahr ausgegangen.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-18). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-19: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Tofacitinib	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-10	Zweimal täglich, kontinuierlich	365
Adalimumab	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-10	Induktionsdosis in Woche 0 und 2, danach alle zwei Wochen, kontinuierlich	Induktionsjahr: 27 Folgejahre: 26
Golimumab	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-10	Induktionsdosis in Woche 0 und 2, danach alle 4 Wochen kontinuierlich	Induktionsjahr: 14 Folgejahre: 13
Infliximab	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-10	Induktionsdosis in Woche 0, 2 und 6, danach alle 8 Wochen kontinuierlich	Induktionsjahr: 8 Folgejahre: 6,5
Vedolizumab	Teilpopulation b) gemäß Tabelle 3-10	Induktionsdosis in Woche 0, 2 und 6, danach alle 8 Wochen kontinuierlich	Induktionsjahr: 8 Folgejahre: 6,5
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d.h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrundeliegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Tofacitinib	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-10	365	Induktionsdosis 2*10 mg Erhaltungsdosis 2*5 mg	Induktionsjahr: 4.210 mg (421 DDD) Folgejahre: 3.650 mg (365 DDD)
Adalimumab	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-10	26-27	Induktionsdosis 160 mg+80 mg Erhaltungsdosis 40 mg	Induktionsjahr: 1.240 mg (427,6 DDD) Folgejahre: 1.040 mg (358,6 DDD)
Golimumab	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-10	13-14	50-200 mg	Induktionsjahr: 1.156,2 mg (969,5 DDD)(gewichtetes Mittel) Folgejahre: 927,6 mg (558,8 DDD)(gewichtetes Mittel)
Infliximab	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-10	6,5-8	382 mg <sup>a</sup>	Induktionsjahr: 3.056 mg (815 DDD) Folgejahre: 2.483 mg (656,8 DDD)
Vedolizumab	Teilpopulation b) gemäß Tabelle 3-10	6,5-8	300 mg	Induktionsjahr: 2.400 mg (444,4 DDD) Folgejahre: 1.950 mg (361,1 DDD)

<sup>a</sup> Für die Behandlung mittels individueller Dosierung anhand des Körpergewichts wird ein durchschnittliches Körpergewicht von 76,3 kg angenommen (6).  
DDD: Defined Daily Dose

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

### **Kalkulationsgrundlagen zur Berechnung des Verbrauchs**

Die Berechnungen zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient basieren für das zu bewertende Arzneimittel und die jeweiligen zVT auf den offiziellen Angaben zur Dosierung in den Fachinformationen der berücksichtigten Arzneimittel (1-5) und den anhand der Therapiedauer abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient und Jahr. Die Angaben zu den DDD für die betrachteten Arzneimittel wurden der amtlichen deutschen Fassung der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC-) Klassifikation mit Tagesdosen für 2018 des Deutsches Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) entnommen (7). Die Auswahl der in der Berechnung betrachteten Packungsgrößen erfolgt durch Festlegung einer therapie- und patientengerechten Wirkstärken-Packungsgrößenkombination unter Berücksichtigung der niedrigsten Arzneimittelkosten je Behandlungstag.

### **Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch**

#### ***Tofacitinib***

In der amtlichen deutschen Fassung des ATC-Klassifikationssystems wird Tofacitinib mit dem ATC-Code L04AA29 und einer DDD von 10 mg geführt (7). Für die Erhaltungsphase der Therapie entspricht dies der gemäß der Fachinformation von Tofacitinib täglich empfohlenen Dosis von zwei Tabletten á 5 mg (1), was einen Jahresdurchschnittsverbrauch von 3.650 mg (365 DDD) ergibt. In der Induktionsphase ( $\geq 8$  Wochen) werden zweimal täglich 10 mg verabreicht, folglich werden für das Induktionsjahr für die ersten 56 Tage (= acht Wochen) 20 mg täglich veranschlagt plus 10 mg täglich für die verbleibenden 309 Tage. Dies entspricht einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 4.210 mg (421 DDD).

Die Fachinformation von Tofacitinib sieht die Möglichkeit für patientenindividuelle Anpassungen der Dosierung, insbesondere eine Beibehaltung der Induktionsdosis in der Erhaltungsphase, vor (1). Diese werden in Abschnitt 3.3.6 adressiert.

#### ***Adalimumab***

Adalimumab wird mit dem ATC-Code L04AB04 und einer DDD von 2,9 mg geführt (7). Die empfohlene Dosierung für erwachsene CU-Patienten beträgt laut Fachinformation nach der Induktionsbehandlung 40 mg subkutan jede zweite Woche (2). Die Induktionsbehandlung selbst besteht aus einer Injektion von 160 mg in Woche 0 und 80 mg in Woche 2 (2). In der Erhaltungsphase ergibt sich somit bei einer Therapiedauer von 26 Tagen pro Jahr ein Durchschnittsverbrauch pro Patient pro Jahr von  $40 \text{ mg} \cdot 26 \text{ Behandlungstage} = 1.040 \text{ mg}$ . Dies entspricht in etwa der amtlichen DDD. Im Induktionsjahr kommt die Woche-0-Dosis von 160 mg hinzu; zudem beträgt die Dosis in Woche 2 80 mg und erst ab Woche 4 40 mg; es werden also  $1 \cdot 160 \text{ mg}$  und  $1 \cdot 80 \text{ mg}$  sowie  $25 \cdot 40 \text{ mg}$  benötigt, was einem Jahresverbrauch von 1.240 mg bzw. 427,6 DDD entspricht.

Die Fachinformation von Adalimumab sieht die Möglichkeit für patientenindividuelle Anpassungen von Dosierung oder Behandlungsfrequenz vor (2). Diese werden in Abschnitt 3.3.6 adressiert.

### ***Golimumab***

Golimumab wird mit dem ATC-Code L04AB06 und einer DDD von 1,66 mg geführt (7). Die empfohlene Dosis bei der Behandlung der CU richtet sich nach dem Körpergewicht der Patienten: bei Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 80 kg wird Golimumab mit einer initialen Dosis von 200 mg verabreicht, gefolgt von 100 mg nach 2 Wochen und einer anschließenden Erhaltungsdosis von 50 mg alle 4 Wochen (3). Bei Patienten mit einem Körpergewicht von 80 kg oder mehr wird Golimumab mit einer initialen Dosis von 200 mg verabreicht, gefolgt von 100 mg nach zwei Wochen und einer anschließenden Erhaltungsdosis von 100 mg alle vier Wochen (3). Im Induktionsjahr ergibt sich somit für Patienten <80 kg ein Verbrauch von  $200\text{ mg}+100\text{ mg}+12*50\text{ mg}=900\text{ mg}$  (542 DDD), für Patienten  $\geq 80\text{ kg}$  hingegen  $200\text{ mg}+13*100\text{ mg}=1.500\text{ mg}$  (903,6 DDD). In den Folgejahren, in denen sich die Behandlung auf Erhaltungstherapie beschränkt, sind dies  $13*50\text{ mg}=650\text{ mg}$  (391,6 DDD) für Patienten <80 kg bzw.  $13*100\text{ mg}=1.300\text{ mg}$  (783,1 DDD) für Patienten  $\geq 80\text{ kg}$ .

Für die weiteren, populationsbezogenen Berechnungen ist es notwendig, eine ungefähre Schätzung der Gewichtsverteilung innerhalb der Zielpopulation durchzuführen und daraus ein gewichtetes Mittel heranzuziehen. Eine solche Schätzung wurde bereits im Dossier zu Vedolizumab durchgeführt (8). Es besteht kein Grund zur Annahme, dass sich die heutigen Verhältnisse gegenüber den dort ermittelten Schätzwerten (von ca. 42,7% Patienten  $\geq 80\text{ kg}$  und entsprechend 57,3% Patienten <80 kg) gegenüber 2014 signifikant verschoben haben. Somit ergibt sich im gewichteten Mittel ein Verbrauch von 1.156,2 mg (969,5 DDD) im Induktionsjahr und 927,6 mg (558,8 DDD) in den Folgejahren.

Die Fachinformation von Golimumab sieht die Möglichkeit für patientenindividuelle Anpassungen von Dosierung oder Behandlungsfrequenz vor (3). Diese werden in Abschnitt 3.3.6 adressiert.

### ***Infliximab***

Infliximab wird mit dem ATC-Code L04AB02 und einer DDD von 3,75 mg geführt (7). Die laut Fachinformation empfohlene Dosierung beträgt 5 mg/kg Körpergewicht als intravenöse Infusion zu Beginn der Therapie, nach zwei und sechs Wochen, und danach alle acht Wochen im ersten Behandlungsjahr. In den Folgejahren entfallen die Induktionsdosen und es werden 5 mg/kg im Abstand von acht Wochen intravenös verabreicht (4). Demnach ergeben sich pro Jahr 8 (im ersten Jahr) bzw. 6,5 Behandlungstage (in den Folgejahren).

Bei einer Therapiedauer von 8 bzw. 6,5 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich somit ein Durchschnittsverbrauch pro Patient im ersten Jahr von  $5\text{ mg/kg}*8=40\text{ mg/kg}$  bzw.  $5\text{ mg/kg}*6,5=32,5\text{ mg/kg}$  in den Folgejahren.

Für die Berechnung des Durchschnittsverbrauchs wird analog zum Vorgehen von G-BA und Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im Rahmen der Nutzenbewertung zu Vedolizumab (9, 10) das im aktuellen Mikrozensus ermittelte Durchschnittsgewicht der Gesamtbevölkerung herangezogen. Dieses beträgt 76,3 kg (6). Entsprechend liegt der Verbrauch pro Behandlung bei  $5\text{ mg}*76,3\text{ kg}=382\text{ mg}$ , was einem

Jahresverbrauch von  $8 \cdot 382 \text{ mg} = 3.056 \text{ mg}$  (815 DDD) im Induktionsjahr und  $6,5 \cdot 382 \text{ mg} = 2.463 \text{ mg}$  (656,8 DDD) in den Erhaltungsjahren entspricht.

Die Fachinformation von Infliximab sieht die Möglichkeit für patientenindividuelle Anpassungen von Dosierung oder Behandlungsfrequenz vor (4). Diese werden in Abschnitt 3.3.6 adressiert.

### **Vedolizumab**

Vedolizumab wird mit dem ATC-Code L04AA33 und einer DDD von 5,4 mg geführt (7). Die laut Fachinformation empfohlene Dosierung beträgt 300 mg als intravenöse Infusion und wird zur Einleitung der Behandlung, nach zwei und sechs Wochen und dann alle acht Wochen verabreicht. In den Folgejahren entfallen die Induktionsdosen (5). Demnach ergeben sich pro Jahr 8 Behandlungstage im ersten Jahr und 6,5 Behandlungstage in den Folgejahren.

Bei einer Therapiedauer von entsprechend 8 bzw. 6,5 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich somit ein Durchschnittsverbrauch pro Patient im ersten Jahr von  $300 \text{ mg} \cdot 8 = 2.400 \text{ mg}$  (444,4 DDD) und  $300 \text{ mg} \cdot 6,5 = 1.950 \text{ mg}$  (361,1 DDD) in den Folgejahren.

Die Fachinformation von Vedolizumab sieht die Möglichkeit für patientenindividuelle Anpassungen von Dosierung oder Behandlungsfrequenz vor (5). Diese werden in Abschnitt 3.3.6 adressiert.

### **3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Geben Sie in Tabelle 3-21 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-21: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Tofacitinib	XELJANZ, 5 mg Tabletten, 182 Stück (N3), PZN: 13577882; AVP: 3.877,14 € XELJANZ, 10 mg Tabletten, 112 Stück (N2), PZN: 14155700; AVP: 4758,63 €	3.875,37 €(1,77 € <sup>a</sup> ) 4756,86 €(1,77 € <sup>a</sup> )
Adalimumab	Humira, 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze/-pen, 6 Stück (N3), PZN: 11515256; AVP: 5.231,36 €	4.934,10 €(1,77 € <sup>a</sup> ; 295,49 € <sup>b</sup> )
Golimumab	Simponi, 50 mg Injektionslösung in Injektor/Fertigspritze, 3 Stück (N2), PZN: 03297733/ 03297905; AVP: 5.308,97 € Simponi, 100 mg Injektionslösung in Injektor/Fertigspritze, 3 Stück (N2), PZN: 01786586/ 01786534; AVP: 6.201,76 €	5.007,28 €(1,77 € <sup>a</sup> ; 299,92 € <sup>b</sup> ) 5.849,09 €(1,77 € <sup>a</sup> ; 350,91 € <sup>b</sup> )
Infliximab	Remicade, 100 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, 5 Stück (N2), PZN: 00072181; AVP: 3.649,77 €	3.354,91 €(1,77 € <sup>a</sup> , 293,09 € <sup>b</sup> )
Vedolizumab	Entyvio 300 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Stück (N1), PZN: 10272001; AVP: 2.532,01 €	2.388,91 €(1,77 € <sup>a</sup> ; 141,33 € <sup>b</sup> )
<sup>a</sup> Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V (Apothekenrabatt, aktuell 1,77 €pro Packung) <sup>b</sup> Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (Herstellerrabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel, aktuell 7 % auf den Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmer (APU) für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel, 10% für Generika) <sup>c</sup> Rabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V → Preismoratorium APU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch Dargestellt ist jeweils die wirtschaftlichste Packungsgröße (s. Text)		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die in Tabelle 3-21 dargestellten Wirkstärken und Packungen werden dazu herangezogen, um die günstigsten Jahrestherapiekosten für das jeweilige Arzneimittel zu berechnen.

Die Angaben in Tabelle 3-21 stellen die Apothekenabgabepreise zu therapie- und patientengerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuell günstigsten Apothekenabgabepreise der ausgewählten Packungen. Parallel- und Re-Importe wurden nicht berücksichtigt. Sofern Festbeträge vorhanden waren, wurden diese verwendet.

Zur Ermittlung der den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte vom Apothekenabgabepreis abgezogen:

- Apothekenabschlag nach § 130, Absatz 1 SGB V
- Herstellerrabatt nach § 130a, Absatz 1 SGB V

Auf Basis des Apothekenabgabepreises berechnen sich die GKV-Kosten aus dem Apothekenabgabepreis reduziert um den fixen Apothekenabschlag nach § 130 Absatz 1 SGB V in Höhe von aktuell 1,77 € pro Packung und reduziert um den Herstellerabschlag nach § 130a Absatz 1 SGB V in Höhe von aktuell 7% auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (APU).

### ***Tofacitinib***

Tofacitinib wird in zwei verschiedenen Wirkstärken angeboten: 5 mg pro Tablette (Packungsgrößen von 56 und 182 Tabletten) und 10 mg pro Tablette (Packungsgrößen von 56, 112 und 182 Tabletten). Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Pflichttrabatt der Apotheke sowie ggf. Pflichttrabatt des pharmazeutischen Herstellers) ergeben sich die folgenden Kosten für die GKV:

*Packung mit 56 Tabletten à 5 mg*

1.223,33 € - 1,77 € (Apothekenrabatt) = 1.221,56 €

Preis pro Tablette à 5 mg:  $1.221,56 \text{ €} / 56 = \underline{21,81 \text{ €}}$

*Packung mit 182 Tabletten à 5 mg*

3.877,14 € - 1,77 € (Apothekenrabatt) = 3.875,37 €

Preis pro Tablette à 5 mg:  $3.875,37 \text{ €} / 182 = \underline{21,29 \text{ €}}$

*Packung mit 56 Tabletten à 10 mg*

2.407,98 € - 1,77 € (Apothekenrabatt) = 2.406,21 €

Preis pro Tablette à 10 mg:  $2.406,21 \text{ €} / 56 = \underline{42,97 \text{ €}}$

*Packung mit 112 Tabletten à 10 mg*

4.758,63 € - 1,77 € (Apothekenrabatt) = 4.756,86 €

Preis pro Tablette à 10 mg:  $4.756,86 \text{ €} / 112 = \underline{42,47 \text{ €}}$

*Packung mit 182 Tabletten à 10 mg*

7.696,96 € - 1,77 € (Apothekenrabatt) = 7.695,19 €

Preis pro Tablette à 10 mg:  $7.695,19 \text{ €} / 182 = \underline{42,28 \text{ €}}$

Da die Fachinformation von Tofacitinib je nach Behandlungssituation die Gabe von 10 mg (Induktionsphase) oder 5 mg (Erhaltungsphase) pro Einnahme vorsieht, muss die wirtschaftlichste Packungsgröße für beide Wirkstärken ermittelt werden. Dies ist, bezogen auf den Einzelpreis einer Tablette, jeweils die größte Packung (182 Stück). Da die Einnahme von 5 mg nicht mittels Tabletten der Wirkstärke 10 mg erreicht werden kann, steht somit die Berechnungsgrundlage für die Kosten der Therapie in der Erhaltungsphase fest. Für diese wird im Folgenden für die weiteren Berechnungen somit der Preis von 21,29 € pro Tablette herangezogen. Für die Einnahme von 10 mg in der Induktionsphase muss bestimmt werden, welche Vorgehensweise die wirtschaftlichere ist – einmal 10 mg oder zweimal 5 mg. Die Packung mit 182 Tabletten à 10 mg ist für die Verwendung in einer regelhaft nach Fachinformation durchgeführten Induktionsphase nicht geeignet, da sie mehr Tabletten enthält als erforderlich (56\*2 Stück à 10 mg täglich=112 Stück) und somit zu Verwurf führen würde. Die N2-Packungsgröße zu 112 Stück (1\*42,47 € pro Einnahme) führt zu einer Vermeidung eines Verwurfs und erweist sich im Vergleich dennoch als wirtschaftlicher als die 182-Stück-Packung zu 5 mg (2\*21,29 € = 42,59 € pro Einnahme). Für die Einnahme von 10 mg in der Induktionsphase der Behandlung wird somit ein Preis von 42,47 € pro Tablette als Berechnungsgrundlage angesetzt.

### ***Adalimumab (Humira®)***

Adalimumab wird in zwei verschiedenen Packungsgrößen mit zwei Stück oder sechs Stück jeweils als Pen und Fertigspritze in der Wirkstärke 40 mg/0,4 ml angeboten. Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich für zwei bzw. sechs Fertigspritzen oder -pens à 40 mg Adalimumab die folgenden Kosten für die GKV:

*Packung mit 2 Fertigspritzen oder -pens*

1.878,68 € - 1,77 € = 104,02 € - 1.772,89 €

Preis pro Spritze/Pen: 1.772,89 € - 2 = 886,45 €

*Packung mit 6 Fertigspritzen oder -pens*

5.231,36 € - 1,77 € = 295,49 € - 4.934,10 €

Preis pro Spritze/Pen: 4.934,10 € - 6 = 822,35 €

Damit ist die Packung mit sechs Fertigspritzen die wirtschaftlichste Packungsgröße und wird daher in der weiteren Berechnung berücksichtigt.

### ***Golimumab (Simponi®)***

Golimumab wird in den Packungsgrößen mit einer und mit drei Fertigspritzen bzw. Injektor in den Wirkstärken 50 mg und 100 mg angeboten. Da abhängig vom individuellen Gewicht der Patienten beide Injektionsstärken benötigt werden (50 mg in der Erhaltungstherapie von Patienten <80 kg Körpergewicht und 100 mg in der Erhaltungstherapie von Patienten ≥80 kg Körpergewicht sowie in der Induktionstherapie aller Patienten), muss für beide separat jeweils die wirtschaftlichste Packungsgröße ermittelt werden.

Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich für eine Packung mit einer bzw. drei Fertigspritzen mit einer Injektionslösung à 50 mg die folgenden Kosten für die GKV:

*Packung mit 1 Fertigspritze*

1.953,75 € - 1,77 € (Apothekenrabatt) - 108,31 € (Herstellerabschlag) = 1.843,67 €

Preis pro Injektion: 1.843,67 €

*Packung mit 3 Fertigspritzen*

5.308,97 € - 1,77 € (Apothekenrabatt) - 299,92 € (Herstellerabschlag) = 5.007,28 €

Preis pro Injektion: 5.007,28 € / 3 = 1.669,09 €

Damit ist in der Injektionsstärke mit 50 mg die Packung zu drei Fertigspritzen die wirtschaftlichere Packungsgröße.

Für eine Packung mit einer bzw. drei Fertigspritzen mit einer Injektionslösung à 100 mg ergeben sich nach Abzug der Rabatte die folgenden Kosten für die GKV:

*Packung mit 1 Fertigspritze*

2.276,15 € - 1,77 € (Apothekenrabatt) - 126,72 € (Herstellerabschlag) = 2.147,66 €

Preis pro Injektion: 2.147,66 €

*Packung mit 3 Fertigspritzen*

6.201,767 € - 1,77 € (Apothekenrabatt) - 350,91 € (Herstellerabschlag) = 5.849,09 €

Preis pro Injektion: 5.849,09 € / 3 = 1.949,70 €

Damit ist auch in der Injektionsstärke mit 100 mg die Packung zu drei Fertigspritzen die wirtschaftlichere Packungsgröße. Da die Haltbarkeitsangaben gemäß Fachinformation und die einzelne Entnehmbarkeit der Fertigspritzen die vorgesehene Anwendung im vierwöchigen Rhythmus auch bei Verwendung der Dreier-Packung ohne Verwurf ermöglichen, wird im Folgenden mit dem errechneten Preis der jeweiligen Einzelinjektion basierend auf dem Preis der Dreier-Packung gerechnet. Für Injektionen von 50 mg werden 1.669,09 € angesetzt, für Injektionen von 100 mg 1.949,70 €, da dies die wirtschaftlichere Alternative gegenüber einer ebenfalls möglichen Anwendung von zwei 50 mg-Injektionen ( $2 \cdot 1.669,09 \text{ €} = 3.338,18 \text{ €}$ ) darstellt.

***Infliximab (Remicade®)***

Infliximab wird in Packungsgrößen mit zwei, drei, vier und fünf Durchstechflaschen à 100 mg Pulver Infliximab zur Herstellung einer Infusionslösung angeboten. Da für den Wirkstoff seit 01.04.2018 ein Festbetragspreis gilt, muss jeweils nur noch der Apothekenrabatt abgezogen werden, um die Kosten für die GKV zu ermitteln:

*Packung mit 2 Durchstechflaschen*

1.482,16 € (Festbetrag)-1,77 € (Apothekenrabatt)-116,36 € (Herstellerrabatt Generika)=1.364,03 €

Preis pro Durchstechflasche: 1.364,03 € $\div$ 2=682,01 €

*Packung mit 3 Durchstechflaschen*

2.203,80 € (Festbetrag)-1,77 € (Apothekenrabatt)-175,12 € (Herstellerrabatt Generika)=2.026,91 €

Preis pro Durchstechflasche: 2.026,91 € $\div$ 3=675,67 €

*Packung mit 4 Durchstechflaschen*

2.926,04 € (Festbetrag)-1,77 € (Apothekenrabatt)-234,05 € (Herstellerrabatt Generika) = 2.690,22 €

Preis pro Durchstechflasche: 2.690,22 € $\div$ 4=672,56 €

*Packung mit 5 Durchstechflaschen*

3.649,77 € (Festbetrag)-1,77 € (Apothekenrabatt)-293,09 € (Herstellerrabatt Generika)=3.354,91 €

Preis pro Durchstechflasche: 3.354,91 € $\div$ 5=670,98 €

Da für das Durchschnittsgewicht eines erwachsenen CU-Patienten das bei 76,3 kg liegende im aktuellen Mikrozensus ermittelte Durchschnittsgewicht der Gesamtbevölkerung herangezogen wird (Abschnitt 3.3.2), wird pro Behandlung pro Patient (5 mg/kg Körpergewicht) im Durchschnitt eine Infusionsdosis von 382 mg und somit vier Durchstechflaschen benötigt. Somit wäre die Packung mit 4\*100 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung die wirtschaftlichste Packungsgröße. Da allerdings nicht davon auszugehen ist, dass nach Öffnen einer Packung nicht angebrochene Durchstechflaschen verworfen werden müssen, erscheint es sinnvoller, den günstigsten Preis pro Durchstechflasche unabhängig von der für eine Behandlung eigentlich erforderlichen Packungsgröße zu berücksichtigen und mit dem Preis einer Durchstechflasche aus der günstigsten Packung anzusetzen (670,98 €) – dieser wird daher für die weiteren Berechnungen herangezogen.

***Vedolizumab (Entyvio®)***

Vedolizumab wird in einer Packungsgröße von einer Durchstechflasche à 300 mg Pulver Vedolizumab zur Herstellung einer Infusionslösung angeboten. Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich für die Packungsgröße die folgenden Kosten für die GKV:

2.532,01 € $\div$ 1,77 €(Apothekenrabatt)-141,33 €(Herstellerabschlag) =2.388,91 €

Da keine weiteren Packungsgrößen verfügbar sind, handelt es sich hierbei automatisch auch um die wirtschaftlichste Packungsgröße.

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Tofacitinib	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-10	Untersuchung auf Infektionen einschließlich Tuberkulose (während und nach der Behandlung)	1* monatlich (1* nach der Therapie)	12 (1)
		Test auf HBV-Infektion (vor Beginn der Therapie)	1* vor Beginn der Therapie	1
		Hautuntersuchungen (regelmäßig)	1* pro Jahr	1
Adalimumab	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-10	Untersuchung auf Infektionen einschließlich Tuberkulose (vor, während und nach der Behandlung)	(1* vor Beginn der Therapie) 1* monatlich (1* nach der Therapie)	(1) 12 (1)
		Test auf HBV-Infektion (vor Beginn der Therapie)	1* vor Beginn der Therapie	1
		Hautuntersuchungen (vor und während der Behandlung)	(1* vor Therapie) 1x pro Jahr	(1) 1
Golimumab	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-10	Untersuchung auf Infektionen einschließlich Tuberkulose (vor, während und nach der Behandlung)	(1* vor Beginn der Therapie) 1* monatlich  (1x nach der Therapie)	(1)  Induktionsjahr: 14 Folgejahre: 13  (1)
		Test auf HBV-Infektion (vor Beginn der Therapie)	1* vor Beginn der Therapie	1
		Hautuntersuchungen (regelmäßig)	1* pro Jahr	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Infliximab	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-10	Untersuchung auf Infektionen einschließlich Tuberkulose (vor, während und nach der Behandlung)	(1* vor Beginn der Therapie) 1* monatlich  (1* nach der Therapie)	(1)  Induktionsjahr: 8 Folgejahre: 6,5 (1)
		Test auf HBV-Infektion (vor Beginn der Therapie)	1* vor Beginn der Therapie	1
		Hautuntersuchungen (regelmäßig)	1* pro Jahr	1
		Infusion, i.v.; Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100)	1* pro Behandlung	Induktionsjahr: 8 Folgejahre: 6,5
		Zusatzpauschale für Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung gemäß § 115 Abs. 2 SGB V unter parenteraler intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern; Dauer $\geq 2$ h (EBM-Ziffer 01510)	1* pro Behandlung (nur während der ersten beiden Behandlungen)	Induktionsjahr: 2 Folgejahre: 0
		Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	1* pro Behandlung	Induktionsjahr: 8 Folgejahre: 6,5
Vedolizumab	Teilpopulation b) gemäß Tabelle 3-10	Untersuchung auf Infektionen einschließlich Tuberkulose (vor, während und nach der Behandlung)	(1* vor Beginn der Therapie) 1* monatlich  (1* nach der Therapie)	(1)  Induktionsjahr: 8 Folgejahre: 6,5 (1)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Infusion, i.v.; Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100)	1* pro Behandlung	Induktionsjahr: 8 Folgejahre: 6,5
		Zusatzpauschale für Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung gemäß § 115 Abs. 2 SGB V unter parenteraler intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern; Dauer $\geq 2$ h (EBM-Ziffer 01510)	1* pro Behandlung (nur während der ersten beiden Behandlungen)	Induktionsjahr: 2 Folgejahre: 0
		Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	1* pro Behandlung	Induktionsjahr: 8 Folgejahre: 6,5
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HBV: Hepatitis-B-Virus; i.v.: Intravenös; SGB: Sozialgesetzbuch				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den Fachinformationen von Tofacitinib und denen der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapien entnommen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Aufwendungen für die Applikation des Arzneimittels, für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs sowie ärztliche Honorarleistungen fallen nicht darunter und werden entsprechend nicht berücksichtigt.

### **Regelmäßige Leistungen im Anwendungsgebiet**

Vor Beginn einer Behandlung mit Tofacitinib, Adalimumab, Golimumab, Infliximab und Vedolizumab sollten alle Patienten hinsichtlich einer aktiven und inaktiven („latenten“) Tuberkulose untersucht werden (1-5).

Diese Untersuchung ist als „Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen“ spezifisch für *Mycobacterium tuberculosis*-complex (außer *Bacillus Calmette-Guérin*) abzurechnen (11). Da hier keine regelhaften Unterschiede zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht, wird auf die Darstellung dieser Leistung im Rahmen der Kostenberechnung verzichtet.

### ***Tofacitinib***

Gemäß der Fachinformation müssen Patienten bei einer Therapie mit Tofacitinib im Hinblick auf Infektionen vor, während (einmal monatlich) und nach der Behandlung engmaschig überwacht werden. Dementsprechend werden während der Erhaltungstherapie zwölf Untersuchungen pro Jahr kalkuliert.

Des Weiteren müssen Patienten vor Beginn einer Therapie mit Tofacitinib auf eine Hepatitis-B-Virus- (HBV-) Infektion untersucht werden.

Zu den weiteren empfohlenen Maßnahmen gehören die Überwachung der Lymphozyten, Granulozyten, des Hämoglobin-Werts und der Lipid-Parameter.

Regelmäßige Hautuntersuchungen werden für alle Patienten, insbesondere für diejenigen mit einem Risikofaktor für Hautkrebs, empfohlen (1).

### ***Adalimumab***

Gemäß der Fachinformation müssen Patienten bei einer Therapie mit Adalimumab im Hinblick auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose, vor, während (einmal monatlich) und nach der Behandlung engmaschig überwacht werden. Dementsprechend werden zwölf Untersuchungen pro Jahr kalkuliert.

Die laut Fachinformation zu Adalimumab empfohlene Testung auf aktive als auch auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen vor Beginn der Therapie wurde nicht berücksichtigt, da ihre Kosten, wie eingangs erwähnt, bei allen Therapien anfallen.

Des Weiteren müssen Patienten vor Beginn einer Therapie mit Adalimumab auf eine HBV-Infektion untersucht werden.

Es wird empfohlen die Patienten vor und während der Behandlung (einmal pro Jahr) auf das Vorliegen von nicht-melanomartigen Hauttumoren zu untersuchen (2).

### ***Golimumab***

Gemäß der Fachinformation müssen Patienten bei einer Therapie mit Golimumab vor, während und nach einer Behandlung auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose hin untersucht werden. Somit fallen im Induktionsjahr 14, während der Erhaltungstherapie 13 Untersuchungen pro Jahr an.

Die laut Fachinformation zu Golimumab empfohlene Testung auf aktive als auch auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen vor Beginn der Therapie wurde nicht berücksichtigt, da ihre Kosten, wie eingangs erwähnt, bei allen Therapien anfallen.

Des Weiteren müssen Patienten vor Beginn einer Therapie mit Adalimumab auf eine HBV-Infektion untersucht werden.

Regelmäßige Hautuntersuchungen werden für alle Patienten, insbesondere für diejenigen mit einem Risikofaktor für Hautkrebs, empfohlen (3).

### ***Infliximab***

Gemäß der Fachinformation müssen Patienten bei einer Therapie mit Infliximab vor, während und nach einer Behandlung auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose hin untersucht werden. Somit fallen im Induktionsjahr acht, während der Erhaltungstherapie 6,5 Untersuchungen pro Jahr an.

Die laut Fachinformation zu Infliximab empfohlene Testung auf aktive als auch auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen vor Beginn der Therapie wurde nicht berücksichtigt, da ihre Kosten, wie eingangs erwähnt, bei allen Therapien anfallen.

Des Weiteren müssen Patienten vor Beginn einer Therapie mit Infliximab auf eine HBV-Infektion untersucht werden.

Regelmäßige Hautuntersuchungen werden für alle Patienten, insbesondere für diejenigen mit einem Risikofaktor für Hautkrebs, empfohlen (4).

Alle Patienten, denen Infliximab verabreicht wurde, sind nach der Infusion mindestens ein bis zwei Stunden hinsichtlich akuter infusionsbedingter Reaktionen zu beobachten. Dafür fallen pro Behandlung Infusionskosten für ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge an. Diese werden analog zur Vorgehensweise des IQWiG im Nutzenbewertungsverfahren zu Vedolizumab für die ersten beiden Infusionen im Induktionsjahr veranschlagt (10). Die darüber hinaus anzurechnenden Kosten zur Herstellung und Verabreichung einer Infusion fallen einmal pro Behandlung, sprich achtmal im Induktionsjahr und 6,5-mal in Folgejahren an. Dies betrifft die Herstellung einer parenteralen Infliximab-Lösung vor jeder Behandlung durch eine Apotheke, welche über die sogenannte Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) abgerechnet wird (12, 13) und die Verabreichung der Infusion selbst.

### ***Vedolizumab***

Gemäß der Fachinformation müssen Patienten bei einer Therapie mit Vedolizumab im Hinblick auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose, vor, während und nach der Behandlung engmaschig überwacht werden. Somit fallen im Induktionsjahr acht, während der Erhaltungstherapie 6,5 Untersuchungen pro Jahr an.

Die laut Fachinformation zu Vedolizumab empfohlene Testung auf aktive als auch auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen vor Beginn der Therapie wurde nicht berücksichtigt, da ihre Kosten, wie eingangs erwähnt, bei allen Therapien anfallen.

Alle Patienten, denen Vedolizumab verabreicht wurde, sind nach der Infusion mindestens ein bis zwei Stunden hinsichtlich akuter infusionsbedingter Reaktionen zu beobachten. Dafür fallen pro Behandlung Infusionskosten für ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge an. Diese werden analog zur Vorgehensweise des IQWiG im Nutzenbewertungsverfahren zu Vedolizumab für die ersten beiden Infusionen im Induktionsjahr veranschlagt (10). Die darüber hinaus anzurechnenden Kosten zur Herstellung und Verabreichung einer Infusion fallen einmal pro Behandlung, sprich achtmal im Induktionsjahr und 6,5-mal in Folgejahren an. Dies betrifft die Herstellung einer parenteralen Vedolizumab-Lösung vor jeder Behandlung durch eine Apotheke, welche über die sogenannte Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) abgerechnet wird (12, 13) und die Verabreichung der Infusion selbst.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-22 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
Untersuchung auf Infektionen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• HIV-1 oder HIV-1/2 Antikörper-Immunoassay (EBM: 32575)</li> <li>• Differenzial-Blutbild (EBM: 32051)</li> <li>• GOT (EBM: 32069)</li> <li>• GPT (EBM: 32070)</li> <li>• Gamma-GT (EBM: 32071)</li> </ul>	4,10 0,40 0,25 0,25 0,25
einschließlich Tuberkulostest: Tuberkulintestung (EBM: 02200) <sup>a</sup>	0,96
Test auf HBV-Infektion <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nachweis von HBsAg (EBM: 32781)</li> <li>• HBc-Antikörper (EBM: 32614)</li> <li>• HBs-Antikörper (EBM: 32617)</li> <li>• Hepatitis B-Virus-DNA oder Hepatitis C-Virus-RNA, quantitativ (EBM 32823)</li> </ul>	5,50 5,90 5,50 89,50
Hautuntersuchungen: Früherkennungsuntersuchung auf Hautkrebs (EBM: 01745)	22,80
Beobachtung auf Hydratation und Urinalkalisierung/Urinkontrolle: Orientierende Untersuchung (EBM: 32030)	0,50
Thorax-Röntgen; Übersichtsaufnahme der Brustorgane, eine Ebene (EBM: 34240)	9,06
Infusion , i.v.; Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100)	6,07
Zusatzpauschale für Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung gemäß § 115 Abs. 2 SGB V unter parenteraler intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern; Dauer ≥2 h (EBM-Ziffer 01510)	53,48
Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern <sup>b</sup>	71,00
<p><sup>a</sup> Bei Adalimumab, Golimumab, Infliximab und Vedolizumab soll laut Fachinformation zusätzlich auf Tuberkulose getestet werden.</p> <p><sup>b</sup> Abrechnung über den „Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitung aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung)“ Anlage 3 Teil 2 Nr.6 (12, 13)</p> <p>DNA: Desoxyribonukleinsäure; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; Gamma-GT: Gamma-Glutamyltransferase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HBc: Hepatitis Bc (engl. core); ein Teil des Hepatitis B Virus; HBs: Hepatitis Bs (engl. surface); ein Teil des Hepatitis B Virus; HBsAg: Hepatitis Bs-Antigen; HBV: Hepatitis-B-Virus; i.v.: Intravenös; RNA: Ribonukleinsäure</p>	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Zur Identifizierung der zusätzlich notwendigen und sonstigen GKV-Leistungen wurden die Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien herangezogen (2-5). Die Angaben zu den Kosten der jeweiligen Leistung wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab der Kassenärztlichen Bundesvereinigung oder der Hilfstaxe entnommen (11).

*Geben Sie in Tabelle 3-24 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-22 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-23 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-10 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-17 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Tofacitinib	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-10	Untersuchung auf Infektionen einschließlich Tuberkulose (während und nach der Behandlung)	63,00	830.340,00 (338.058,00-1.573.488,00)
		Test auf HBV-Infektion (vor Beginn der Therapie)	106,40	1.402.352,00 (570.942,40-2.657.446,40)
		Hautuntersuchungen (regelmäßig)	22,80	300.504,00 (122.344,80-569.452,80)
		Summe Zusatzkosten	192,20	2.533.196,00 (1.031.345,20-4.800.387,20)
Adalimumab	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-10	Untersuchung auf Infektionen einschließlich Tuberkulose (vor, während und nach der Behandlung)	74,52	982.173,60 (399.874,32-1.861.211,52)
		Test auf HBV-Infektion (vor Beginn der Therapie)	106,40	1.402.352,00 (570.942,40-2.657.446,40)
		Hautuntersuchungen (vor und während der Behandlung)	22,80	300.504,00 (122.344,80-569.452,80)
		Summe Zusatzkosten	203,72	2.685.029,60 (1.093.161,52-5.088.110,72)
Golimumab	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-10	Untersuchung auf Infektionen einschließlich Tuberkulose (vor, während und nach der Behandlung)	Induktionsjahr: 86,94	Induktionsjahr: 1.145.869,20 (466.520,04-2.171.413,44)
			Folgejahre: 80,73	Folgejahre: 1.064.021,40 (433.197,18-2.016.312,48)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		Test auf HBV-Infektion (vor Beginn der Therapie)	106,40	1.402.352,00 (570.942,40-2.657.446,40)
		Hautuntersuchungen (regelmäßig)	22,80	300.504,00 (122.344,80-569.452,80)
		Summe Zusatzkosten	Induktionsjahr: 216,14  Folgejahre: 209,93	Induktionsjahr: 2.848.725,20 (1.159.807,24-5.398.312,64)  Folgejahre: 2.766.877,40 (1.126.484,38-5.243.211,68)
Infliximab	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-10	Untersuchung auf Infektionen einschließlich Tuberkulose (vor, während und nach der Behandlung)	Induktionsjahr: 49,68  Folgejahre: 40,37	Induktionsjahr: 654.782,40 (266.582,88-1.240.807,68)  Folgejahre: 532.010,70 (216.598,59-1.008.156,24)
		Test auf HBV-Infektion (vor Beginn der Therapie)	106,40	1.402.352,00 (570.942,40-2.657.446,40)
		Hautuntersuchungen (regelmäßig)	22,80	300.504,00 (122.344,80-569.452,80)
		Infusion, i.v.; Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100)	Induktionsjahr: 48,56  Folgejahre: 39,46	Induktionsjahr: 640.020,80 (260.572,96-1.212.834,56)  Folgejahre: 520.016,90 (211.715,53-985.428,08)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		Zusatzpauschale für Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung gemäß § 115 Abs. 2 SGB V unter parenteraler intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern; Dauer $\geq 2$ h (EBM-Ziffer 01510)	Induktionsjahr: 106,96	Induktionsjahr: 1.409.732,80 (573.947,36-2.671.432,96)
		Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	Induktionsjahr: 568,00  Folgejahre: 461,50	Induktionsjahr: 7.486.240,00 (3.047.888,00-14.186.368,00)  Folgejahre: 6.082.570,00 (2.476.409,00-11.526.424,00)
		Summe Zusatzkosten	Induktionsjahr: 902,40  Folgejahre: 670,52	Induktionsjahr: 11.893.632,00 (4.842.278,40-22.538.342,40)  Folgejahre: 8.837.453,60 (3.598.010,32-16.746.907,52)
Vedolizumab	Teilpopulation b) gemäß Tabelle 3-10	Untersuchung auf Infektionen einschließlich Tuberkulose (vor, während und nach der Behandlung)	Induktionsjahr: 49,68  Folgejahre: 40,37	Induktionsjahr: 222.616,08 (90.666,00-421.882,56)  Folgejahre: 180.875,57 (73.666,13-342.779,58)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		Infusion, i.v. ; Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100)	Induktionsjahr: 48,56  Folgejahre: 39,46	Induktionsjahr: 217.597,36 (88.622,00-412.371,52)  Folgejahre: 176.797,86 (72.005,38-335.051,86)
		Zusatzpauschale für Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung gemäß § 115 Abs. 2 SGB V unter parenteraler intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern; Dauer ≥2 h (EBM-Ziffer 01510)	Induktionsjahr: 106,96	Induktionsjahr: 479.287,76 (195.202,00-908.304,32)
		Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	Induktionsjahr: 568,00  Folgejahre: 461,50	Induktionsjahr: 2.545.208,00 (1.036.600,00-4.823.456,00)  Folgejahre: 2.067.981,50 (842.237,50-3.919.058,00)
		Summe Zusatzkosten	Induktionsjahr: 773,20  Folgejahre: 541,32	Induktionsjahr: 3.464.709,20 (1.411.090,00-6.566.014,40)  Folgejahre: 2.425.654,92 (987.909,00-4.596.889,44)
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HBV: Hepatitis-B-Virus; i.v.: Intravenös; SGB: Sozialgesetzbuch				

### **3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten**

*Geben Sie in Tabelle 3-25 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-10, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-17) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern soll in Form von Spannen ausgewiesen werden.*

Tabelle 3-25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Tofacitinib	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-10	<u>Induktionsjahr:</u> AK: 17.916,95 ZK: 192,20 Summe: 18.109,15  <u>Folgejahre:</u> AK: 15.545,35 ZK: 192,20 Summe: 15.737,55	<u>Induktionsjahr:</u> 238.678.597,00 (97.173.698,90- 452.294.130,40)  <u>Folgejahre:</u> 207.420.909,00 (84.447.693,30- 393.061.048,80)
Adalimumab	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-10	<u>Induktionsjahr:</u> AK: 25.492,85 ZK: 203,72 Summe: 25.696,57  <u>Folgejahre:</u> AK: 21.381,10 ZK: 203,72 Summe: 21.584,82	<u>Induktionsjahr:</u> 338.680.792,60 (137.887.794,62- 641.797.532,32)  <u>Folgejahre:</u> 284.487.927,60 (115.824.144,12- 539.102.464,32)
Golimumab	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-10	<i>gewichtetes Mittel:</i> <u>Induktionsjahr:</u> AK: 27.316,03 ZK: 216,14 Summe: 27.532,17  <u>Folgejahre:</u> AK: 23.255,84 ZK: 209,93 Summe: 23.465,77	<i>gewichtetes Mittel:</i> <u>Induktionsjahr:</u> 362.873.943,14 (147.737.600,82- 687.643.369,02)  <u>Folgejahre:</u> 309.278.797,33 (125.917.300,95- 586.080.974,36)
Infliximab	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 3-10	<u>Induktionsjahr:</u> AK: 21.471,40 ZK: 902,40 Summe: 22.373,80  <u>Folgejahre:</u> AK: 17.445,51 ZK: 670,52 Summe: 18.116,03	<u>Induktionsjahr:</u> 294.886.662,91 (120.057.802,21- 558.807.988,84)  <u>Folgejahre:</u> 238.769.291,22 (97.210.623,42- 452.465.995,25 €)
Vedolizumab	Teilpopulation b) gemäß Tabelle 3-10	<u>Induktionsjahr:</u> AK: 19.111,28 ZK: 773,20 Summe: 19.884,48	<u>Induktionsjahr:</u> 89.102.354,88 (36.289.176,00- 168.859.004,16)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
		<u>Folgejahre:</u> AK: 15.527,92 ZK: 541,32 Summe: 16.069,24	<u>Folgejahre:</u> 72.006.242,04 (29.326.353,88- 136.459.943,62)
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-10 , sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-17 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>AK: Arzneimittelkosten; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ZK: Zusatzkosten</p>			

### Arzneimittelkosten und Zusatzkosten pro Patient pro Jahr

Basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahrestherapieverbrauch und den dargestellten Angaben zu den Arzneimittelkosten werden zunächst die Kosten der Arzneimitteltherapie ermittelt. Die kostengünstigste Packungsgröße wurde in Abschnitt 3.3.3 ermittelt.

#### *Tofacitinib*

Bei Tofacitinib wird in der Erhaltungsphase zweimal täglich eine Tablette à 5 mg eingenommen; zuvor erfolgt eine im Regelfall achtwöchige Induktionsphase, in der zweimal täglich eine Tablette à 10 mg eingenommen wird. Eine Betrachtung auf Basis vollständiger Packungen zur Berechnung der Arzneimittelkosten würde zur Überschätzung der Jahrestherapiekosten von Tofacitinib führen, da wegen dem letzten Tag im Jahr jeweils mit einer neuen Packung gerechnet werden müsste. Deshalb eignet sich eine standardisierte Kostenerhebung auf Packungsebene für Tofacitinib nicht. Für die Darstellung der tatsächlich anfallenden Therapiekosten pro Patient pro Jahr wurde auf die Kosten pro Tablette à 5 mg bzw. à 10 mg in der jeweils kostengünstigsten Packungsgröße ohne Verwurf Bezug genommen (vgl. auch Abschnitt 3.3.3).

Preis pro Tablette à 5 mg (182 Stück-Packung): 21,29 €

Preis pro Tablette à 10 mg (112 Stück-Packung): 42,47 €

Damit ergibt sich im Induktionsjahr während der ersten acht Wochen (56 Tage) pro Tag ein Preis von 2\*42,47 € = 84,94 € während der restlichen 309 Tage des Induktionsjahres pro Tag ein Preis von 2\*21,29 € = 42,59 € und im gesamten Jahr ein Preis von 17.916,95 € In den Folgejahren ergibt sich pro Tag ein Preis von 2\*21,29 € = 42,59 € und pro Jahr ein Preis von 365\*42,59 € = 15.545,35 €

Dazu addieren sich die folgenden Zusatzkosten pro Jahr:

- Untersuchung auf Infektionen: 63,00 €
- Test auf HBV-Infektion: 106,40 €

- Hautuntersuchungen: 22,80 €
- Gesamt: 192,20 €

Daraus ergeben sich insgesamt Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel Tofacitinib in Höhe von 18.109,15 € im Induktionsjahr und von 15.737,55 € in den Folgejahren. Umgerechnet auf die in Tabelle 3-10 dargestellten Schätzwerte für die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (13.180 [5.366–24.976]) ergeben sich somit Jahrestherapiekosten von 238.678.597,00 € (97.173.698,90 €–452.294.130,40 €) im Induktionsjahr und 207.420.909,00 € (84.447.693,30 €–393.061.048,80 €) in den Folgejahren.

### ***Adalimumab***

Die empfohlene Dosierung für erwachsene CU-Patienten beträgt nach der Induktionsbehandlung 40 mg subkutan jede zweite Woche. Die Induktionsbehandlung selbst besteht aus einer Injektion von 160 mg in Woche 0 und 80 mg in Woche 2. In der Erhaltungsphase ergibt sich somit bei einer Therapiedauer von 26 Tagen pro Jahr ein Durchschnittsverbrauch von 26 Fertigspritzen mit jeweils 40 mg pro Jahr. Im Induktionsjahr kommt die Woche-0-Dosis von 160 mg (4 Spritzen) hinzu; zudem beträgt die Dosis in Woche 2 80 mg (2 Spritzen) und erst ab Woche 4 40 mg. Für die Darstellung der tatsächlich anfallenden Therapiekosten pro Patient pro Jahr wurde auf die Kosten pro Spritze à 40 mg in der kostengünstigsten Packungsgröße Bezug genommen (siehe Abschnitt 3.3.3).

Preis pro Spritze/Pen (6 Fertigspritzen oder –pens pro Packung): 822,35 €

Damit ergibt sich pro Gabe ein Preis von 822,35 € und im Induktionsjahr ein Preis von  $31 \cdot 822,35 \text{ €} = 25.492,85 \text{ €}$  In den Folgejahren ergibt sich pro Jahr ein Preis von  $26 \cdot 822,35 \text{ €} = 21.381,10 \text{ €}$

Hierzu addieren sich die folgenden Zusatzkosten pro Jahr:

- Untersuchung auf Infektionen (einschließlich Tuberkulose): 74,52 €
- Test auf HBV-Infektion: 106,40 €
- Hautuntersuchungen: 22,80 €
- Gesamt: 203,72 €

Daraus ergeben sich pro Patient insgesamt Jahrestherapiekosten für die GKV für Adalimumab in Höhe von 25.696,56 € im Induktionsjahr und von 21.584,82 € in den Folgejahren. Umgerechnet auf die in Tabelle 3-10 dargestellten Schätzwerte für die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (13.180 [5.366–24.976]) ergeben sich somit Jahrestherapiekosten von 338.680.792,60 € (137.887.794,62 €–641.797.532,32 €) im Induktionsjahr und 284.487.927,60 € (115.824.144,12 €–539.102.464,32 €) in den Folgejahren.

### **Golimumab**

Die empfohlene Dosis bei der Behandlung der CU richtet sich nach dem Körpergewicht der Patienten: bei Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 80 kg wird Golimumab mit einer initialen Dosis von 200 mg verabreicht, gefolgt von 100 mg nach zwei Wochen und einer anschließenden Erhaltungsdosis von 50 mg alle vier Wochen. Bei Patienten mit einem Körpergewicht von 80 kg oder mehr wird Golimumab mit einer initialen Dosis von 200 mg verabreicht, gefolgt von 100 mg nach zwei Wochen und einer anschließenden Erhaltungsdosis von 100 mg alle vier Wochen. Für die Darstellung der tatsächlich anfallenden Therapiekosten pro Patient pro Jahr wurde auf die Kosten pro Spritze à 50 mg bzw. 100 mg in der jeweils kostengünstigsten Packungsgröße Bezug genommen (vgl. Abschnitt 3.3.3). Im Induktionsjahr ergibt sich somit für Patienten <80 kg ein Durchschnittsverbrauch von 3 Spritzen à 100 mg und 12 Spritzen à 50 mg. Der Durchschnittsverbrauch für diese Patienten reduziert sich in den Folgejahren auf 13 Spritzen à 50 mg. Für Patienten  $\geq 80$  kg entsteht im Induktionsjahr ein Verbrauch von 15 Spritzen à 100 mg und von 13 Spritzen à 100 mg in den Folgejahren.

Preis pro Spritze (jeweils günstigste Packungsgröße zu 3 Fertigspritzen pro Packung): 1.669,09 €(50-mg-Dosis) bzw. 1.949,70 €(100-mg-Dosis).

Damit ergibt sich pro Gabe von 50 mg ein Preis von 1.669,09 € und pro Gabe von 100 mg ein Preis von 1.949,70 €. Für Patienten <80 kg errechnet sich somit pro Jahr ein Preis von  $3 \cdot 1.949,70 \text{ €} + 12 \cdot 1.669,09 \text{ €} = 25.878,17 \text{ €}$  im Induktionsjahr und von  $13 \cdot 1.669,09 \text{ €} = 21.698,17 \text{ €}$  in den Folgejahren. Für Patienten  $\geq 80$  kg entstehen Kosten von  $15 \cdot 1.949,70 \text{ €} = 29.245,50 \text{ €}$  im Induktionsjahr und von  $13 \cdot 1.949,70 \text{ €} = 25.346,10 \text{ €}$  in den Folgejahren. Im gewichteten Mittel (vgl. Abschnitt 3.3.2) sind dies 27.316,03 € im Induktionsjahr und 23.255,84 € in den Folgejahren.

Hierzu addieren sich die folgenden Zusatzkosten pro Jahr:

- Untersuchung auf Infektionen (einschließlich Tuberkulose): 86,94 € (Induktionsjahr) bzw. 80,73 € (Folgejahre).
- Test auf HBV-Infektion: 106,40 €
- Hautuntersuchungen: 22,80 €
- Gesamt: 216,14 € (Induktionsjahr) bzw. 209,93 € (Folgejahre)

Daraus ergeben sich pro Patient insgesamt Jahrestherapiekosten für die GKV für Golimumab in Höhe von 26.094,32 € (Induktionsjahr) bzw. 21.908,10 € (Folgejahre; Patienten <80 kg) oder 29.461,64 € (Induktionsjahr) bzw. 25.556,03 € (Folgejahre; Patienten  $\geq 80$  kg). Im gewichteten Mittel (vgl. Abschnitt 3.3.2) sind dies 27.532,17 € (Induktionsjahr) bzw. 23.465,77 € (Folgejahre). Umgerechnet auf die in Tabelle 3-10 dargestellten Schätzwerte für die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (13.180 [5.366–24.976]) ergeben sich somit Jahrestherapiekosten von 343.923.137,60 € (140.022.121,12 €–651.731.736,32 €) (Induktionsjahr) bzw. 288.748.758,00 € (117.558.864,60 €–547.176.705,60 €) (Folgejahre;

Patienten <80 kg) oder 388.304.415,20 € (158.091.160,24 €735.833.920,64 € (Induktionsjahr) bzw. 336.828.475,40 € (137.133.656,98 €638.287.405,28 €) (Folgejahre; Patienten ≥80 kg). Im gewichteten Mittel sind dies 362.873.943,14 € (147.737.600,82 €687.643.369,02 €) (Induktionsjahr) bzw. 309.278.797,33 € (125.917.300,95 €586.080.974,36 €) (Folgejahre).

### ***Infliximab***

Die empfohlene Dosierung beträgt 5 mg/kg als intravenöse Infusion zu Beginn der Therapie, nach zwei und sechs Wochen, und danach alle acht Wochen im ersten Behandlungsjahr. In den Folgejahren entfallen die Induktionsdosen und es werden 5 mg/kg im Abstand von acht Wochen intravenös verabreicht. Demnach ergeben sich pro Jahr acht Behandlungstage im ersten Jahr und 6,5 Behandlungstage in den Folgejahren. Unter Berücksichtigung des angenommenen Durchschnittsgewichts von 76,3 kg ergibt sich ein Verbrauch pro Gabe von  $5 \text{ mg/kg} \cdot 76,3 \text{ kg} = 382 \text{ mg}$ . Eine Durchstechflasche enthält 100 mg Pulver Infliximab zur Herstellung einer Infusionslösung, dementsprechend werden pro Gabe 4 Durchstechflaschen benötigt. Zur Ermittlung der wirtschaftlichsten Packungsgröße: s. Abschnitt 3.3.3.

Bei einer Therapiedauer im Induktionsjahr von 8 Behandlungstagen ergibt sich somit ein Durchschnittsverbrauch pro Patient pro Jahr von 32 Durchstechflaschen à 100 mg; entsprechend ergibt sich in den Folgejahren bei 6,5 Behandlungstagen pro Jahr ein Durchschnittsverbrauch pro Patient pro Jahr von 26 Durchstechflaschen à 100 mg.

#### *Packung mit 5 Durchstechflaschen*

3.649,77 € (Festbetrag)-1,77 € (Apothekenrabatt)-293,09 € (Herstellerrabatt Generika)=3.354,91 €

Preis pro Durchstechflasche:  $3.354,91 \text{ €} / 5 = 670,98 \text{ €}$

#### *Kosten bei 4 Durchstechflaschen à 100 mg*

Preis pro Durchstechflasche (4 Durchstechflaschen pro Packung): 670,98 €

Damit ergibt sich pro Gabe ein Preis von  $4 \cdot 670,98 \text{ €} = 2.683,92 \text{ €}$  und pro Jahr ein Preis von  $8 \cdot 2.683,92 \text{ €} = 21.471,40 \text{ €}$  im Induktionsjahr und von  $6,5 \cdot 2.683,92 \text{ €} = 17.445,51 \text{ €}$  in den Folgejahren.

Hierzu addieren sich die folgenden Zusatzkosten pro Jahr:

- Untersuchung auf Infektionen (einschließlich Tuberkulose): 49,68 € (Induktionsjahr) bzw. 40,37 € (Folgejahre)
- Test auf HBV-Infektion: 106,40 €
- Hautuntersuchungen: 22,80 €
- Infusionskosten: 48,56 € (Induktionsjahr) bzw. 39,46 € (Folgejahre)

- Zusatzpauschale für Beobachtung und Betreuung: 106,96 €(nur Induktionsjahr)
- Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern: 568,00 € (Induktionsjahr) bzw. 461,50 €(Folgejahre)
- Gesamt: 902,40 €(Induktionsjahr) bzw. 670,52 €(Folgejahre)

Daraus ergeben sich pro Patient insgesamt Jahrestherapiekosten für die GKV für Infliximab in Höhe von 22.373,80 € im Induktionsjahr und von 18.116,03 € in den Folgejahren. Umgerechnet auf die in Tabelle 3-10 dargestellten Schätzwerte für die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (13.180 [5.366–24.976]) ergeben sich somit Jahrestherapiekosten von 294.886.662,91 € (120.057.802,21 €–558.807.988,84 €) im Induktionsjahr bzw. 238.769.291,22 €(97.210.623,42 €–452.465.995,25 €) in den Folgejahren.

### ***Vedolizumab***

Die empfohlene Dosierung beträgt 300 mg als intravenöse Infusion und wird zur Einleitung der Behandlung, nach zwei und sechs Wochen und dann alle acht Wochen verabreicht. In den Folgejahren entfallen die Induktionsdosen. Demnach ergeben sich pro Jahr acht Behandlungstage im ersten Jahr und 6,5 Behandlungstage in den Folgejahren. Eine Durchstechflasche enthält 300 mg Pulver Vedolizumab zur Herstellung einer Infusionslösung, pro Gabe wird eine Durchstechflasche benötigt.

Bei einer Therapiedauer im Induktionsjahr von acht Behandlungstagen ergibt sich somit ein Durchschnittsverbrauch pro Patient pro Jahr von acht Durchstechflaschen à 300 mg; entsprechend ergibt sich in den Folgejahren bei 6,5 Behandlungstagen pro Jahr ein Durchschnittsverbrauch pro Patient pro Jahr von 6,5 Durchstechflaschen à 300 mg.

Preis pro Durchstechflasche: 2532,01 €–1,77 € (Apothekenrabatt)–141,33 € (Herstellerabschlag)=2388,91 €

Damit ergibt sich pro Jahr ein Preis von 8\*2.388,91 €=19.111,28 €im Induktionsjahr und von 6,5\*2.388,91 €=15.527,92 €in den Folgejahren.

Hierzu addieren sich die folgenden Zusatzkosten pro Jahr:

- Untersuchung auf Infektionen (einschließlich Tuberkulose): 49,68 € (Induktionsjahr) bzw. 40,37 €(Folgejahre)
- Infusionskosten: 48,56 €(Induktionsjahr) bzw. 39,46 €(Folgejahre)
- Zusatzpauschale für Beobachtung und Betreuung: 106,96 €(nur Induktionsjahr)
- Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern: 568,00 € (Induktionsjahr) bzw. 461,50 €(Folgejahre)
- Gesamt: 773,20 €(Induktionsjahr) bzw. 541,32 €(Folgejahre)

Daraus ergeben sich insgesamt Jahrestherapiekosten für die GKV für Vedolizumab in Höhe von 19.884,48 € im Induktionsjahr und von 16.069,24 € in den Folgejahren. Umgerechnet auf die in Tabelle 3-10 dargestellten Schätzwerte für die Anzahl der Patienten in der für Vedolizumab relevanten Teilpopulation b) (4.481 [1.825-8.492]) ergeben sich somit Jahrestherapiekosten von 89.102.354,88 € (36.289.176,00 €-168.859.004,16 €) im Induktionsjahr bzw. 72.006.242,04 € (29.326.353,88 €-136.459.943,62 €) in den Folgejahren.

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Einer systematischen Erhebung von Behandlungsdaten von Kassenpatienten der Barmer GEK aus dem Jahr 2014 zufolge wurden von den in dieser Erhebung erfassten Versicherten mit CU (32.609) etwa gleich viele mit Adalimumab (2,0%) und Infliximab (1,9%) ambulant behandelt. Golimumab erhielten 0,5% und Vedolizumab 0,3% (14). Während anzunehmen ist, dass sich der Gesamtanteil der mit den genannten Biologika Behandelten zum aktuellen Zeitpunkt gegenüber 2014 nicht wesentlich verändert hat, besteht Grund zur Annahme, dass die Anteile von Golimumab und Vedolizumab, die 2014 noch nicht lange auf dem Markt waren, leicht gewachsen sind – insbesondere der von Vedolizumab, welches wie Tofacitinib aufgrund des Wirkmechanismus besonders auch bei Patienten zum Einsatz kommen kann, bei denen eine vorherige Therapie mit einem TNF- $\alpha$ -Inhibitor bereits versagt hat. Konkrete Zahlen aus aktuelleren Erhebungen liegen nicht vor.

In den Fachinformationen von Tofacitinib bzw. den zVT Adalimumab, Golimumab, Infliximab und Vedolizumab ist eine umfassende Reihe von Szenarien und Gegebenheiten dargelegt, unter denen die Therapie mit dem jeweiligen Wirkstoff angepasst oder unter- bzw. abgebrochen werden sollte. Diese sind, zusammen mit den jeweiligen Kontraindikationen, nachfolgend in Tabelle 3-26 zusammengefasst.

Tabelle 3-26: Angaben zu Kontraindikationen und Therapieanpassungen (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Wirkstoff	Kontraindikationen, Dosis-, Frequenz- oder sonstige Therapieanpassungen gemäß Fachinformation
<b>Tofacitinib</b> (1)	<p><u>Kontraindikationen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (z. B. Patienten mit hereditärer Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption)</li> <li>• Aktive Tuberkulose, schwere Infektionen (z. B. Sepsis) oder opportunistische Infektionen</li> <li>• Schwere Leberfunktionsstörung (Child Pugh C)</li> <li>• Schwangerschaft und Stillzeit</li> <li>• von einer Therapieinduktion wird abgeraten bei:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patienten mit einer absoluten Lymphozytenzahl (ALC) <math>&lt;750</math> Zellen/mm<sup>3</sup></li> <li>○ Patienten mit einer absoluten Neutrophilenzahl (ANC) <math>&lt;1.000</math> Zellen/mm<sup>3</sup></li> <li>○ Patienten mit einem Hämoglobinwert <math>&lt;9</math> g/dl</li> <li>○ Patienten mit aktiven Infektionen, einschließlich lokalisierter Infektionen</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Dosis- oder Frequenzanpassungen, Therapieabbruch:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei Patienten, bei denen bis Woche 8 kein ausreichender Therapieerfolg erzielt wird, ggf. Verlängerung der Induktionsdosis von 10 mg BID um weitere 8 Wochen. Bei Patienten, die bis Woche 16 keinen Therapieerfolg zeigen wird das Beenden der Induktionstherapie empfohlen.</li> <li>• bei Patienten, bei denen eine vorherige Anti-TNF-<math>\alpha</math>-Therapie versagt hat: ggf. Fortführung der Dosis 10 mg BID in der Erhaltungsphase</li> <li>• bei Patienten mit abnehmender Wirksamkeit der Standarddosis: ggf. Steigerung auf 10 mg BID</li> <li>• bei Auftreten anormaler Laborwerte inklusive Lymphopenien, Neutropenien und Anämien:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ niedrige ALC:                 <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ALC 500-750 Zellen/mm<sup>3</sup>: bei persistierender Abweichung (zwei aufeinanderfolgende Routinemessungen in diesem Bereich):                     <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei Patienten, die 10 mg BID erhalten: Reduktion der Dosis auf 5 mg BID</li> <li>• bei Patienten, die 5 mg BID erhalten: Unterbrechung der Therapie</li> <li>• nach Erreichen einer ALC <math>&gt;750</math> Zellen/mm<sup>3</sup>: Wiederaufnahme der Therapie im klinisch angemessenen Rahmen</li> </ul> </li> <li>▪ ALC <math>&lt;500</math> Zellen/mm<sup>3</sup>: bei durch wiederholtes Testen innerhalb von 7 Tagen bestätigtem Wert: Abbruch der Therapie</li> </ul> </li> <li>○ niedrige ANC:                 <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ANC 500-1.000 Zellen/mm<sup>3</sup>: bei persistierender Abweichung (zwei aufeinanderfolgende Routinemessungen in diesem Bereich):                     <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei Patienten, die 10 mg BID erhalten: Reduktion der Dosis auf 5 mg BID</li> <li>• bei Patienten, die 5 mg BID erhalten: Unterbrechung der Therapie</li> <li>• nach Erreichen einer ANC <math>&gt;1.000</math> Zellen/mm<sup>3</sup>: Wiederaufnahme der Therapie im klinisch angemessenen Rahmen</li> </ul> </li> <li>▪ ANC <math>&lt;500</math> Zellen/mm<sup>3</sup>: bei durch wiederholtes Testen innerhalb von 7 Tagen bestätigtem Wert: Abbruch der Therapie</li> </ul> </li> <li>○ niedriger Hämoglobinwert:</li> </ul> </li> </ul>

Wirkstoff	Kontraindikationen, Dosis-, Frequenz- oder sonstige Therapieanpassungen gemäß Fachinformation
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bei Patienten mit Abnahme um &gt;2 g/dl oder einem Hämoglobinwert &lt;8,0 g/dl: Unterbrechung der Therapie bis zur Normalisierung der Hämoglobinwerte</li> <li>• bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance &lt;30 ml/min): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ falls bei normaler Nierenfunktion eine Dosierung von 5 mg BID indiziert ist: Reduktion auf 5 mg/d</li> <li>○ falls bei normaler Nierenfunktion eine Dosierung von 10 mg BID indiziert ist: Reduktion auf 5 mg BID</li> <li>○ Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz sollten selbst nach Hämodialyse die Behandlung mit der reduzierten Dosierung fortsetzen</li> </ul> </li> <li>• bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Klassifikation Child Pugh B): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ falls bei normaler Leberfunktion eine Dosierung von 5 mg BID indiziert ist: Reduktion auf 5 mg/d</li> <li>○ falls bei normaler Leberfunktion eine Dosierung von 10 mg BID indiziert ist: Reduktion auf 5 mg BID</li> </ul> </li> <li>• bei Patienten, welche starke Inhibitoren des Cytochroms P450 (CYP) 3A4 (z. B. Ketoconazol) oder eine bzw. mehrere Begleitmedikationen erhalten, die eine moderate Inhibierung des CYP3A4 sowie eine starke Inhibierung des CYP2C19 zur Folge haben (z. B. Fluconazol): Halbierung der Dosis: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ bei Patienten, die 10 mg BID erhalten: Reduktion auf 5 mg BID</li> <li>○ bei Patienten, die 5 mg BID erhalten: Reduktion auf 5 mg/d</li> </ul> </li> <li>• bei Verdacht einer arzneimittelbedingten Leberschädigung: Unterbrechung der Therapie bis zum Ausschluss der Diagnose</li> <li>• bei Auftreten schwerwiegender allergischer oder anaphylaktischer Reaktionen: Abbruch der Therapie</li> <li>• bei Patienten mit schweren Infektionen: Unterbrechung der Therapie bis zur Infektionskontrolle</li> <li>• bei Wiederbehandlung nach vorherigem Wirkverlust und Unterbrechung der Therapie: ggf. 10 mg BID</li> </ul>
<b>Adalimumab</b> (2)	<u>Kontraindikationen:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile</li> <li>• Aktive Tuberkulose, schwere Infektionen (z. B. Sepsis) oder opportunistische Infektionen</li> <li>• Mäßige bis schwere Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III/IV)</li> <li>• von einer Therapieinduktion wird abgeraten bei: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patienten, die gleichzeitig mit anderen biologischen DMARD (z. B. Anakinra oder Abatacept) behandelt werden</li> </ul> </li> </ul> <u>Dosis- oder Frequenzanpassungen, Therapieabbruch:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit Wirkverlust: ggf. Erhöhung der Dosierungshäufigkeit auf 40 mg/Woche</li> <li>• Patienten ohne klinisches Ansprechen nach zwei bis acht Behandlungswochen: Abbruch der Therapie</li> <li>• Patienten mit neu aufgetretener schwerer Infektion oder Sepsis: Unterbrechung der Therapie bis zur Infektionskontrolle</li> <li>• Patienten mit Anzeichen einer invasiven Pilzinfektion: Unterbrechung der Therapie</li> <li>• bei Auftreten einer HBV-Reaktivierung: Abbruch der Therapie</li> <li>• bei Auftreten einer anaphylaktischen Reaktion oder anderer schwerwiegender allergischer Reaktionen: Abbruch der Therapie</li> <li>• Patienten mit bestätigten signifikanten hämatologischen Abnormalitäten: ggf.</li> </ul>

Wirkstoff	Kontraindikationen, Dosis-, Frequenz- oder sonstige Therapieanpassungen gemäß Fachinformation
	<p>Unterbrechung der Therapie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei Patienten, die neue oder sich verschlechternde Symptome einer dekompensierten Herzinsuffizienz entwickeln: Abbruch der Therapie</li> <li>• bei Auftreten von Symptomen, die auf ein lupusähnliches Syndrom hindeuten und positivem Test auf Antikörper gegen doppelsträngige DNA: Abbruch der Therapie</li> <li>• bei Auftreten einer demyelinisierenden Erkrankung des ZNS oder des peripheren Nervensystems: ggf. Abbruch der Therapie</li> </ul>
<p><b>Golimumab</b> (3)</p>	<p><u>Kontraindikationen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile</li> <li>• Aktive Tuberkulose, schwere Infektionen (z. B. Sepsis) oder opportunistische Infektionen</li> <li>• Mittelschwere oder schwere Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III/IV)</li> <li>• von einer Therapieinduktion wird abgeraten bei: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patienten, die gleichzeitig mit Anakinra oder Abatacept behandelt werden</li> <li>○ Patienten, die gleichzeitig mit anderen biologischen Arzneimitteln behandelt werden</li> <li>○ Patienten, die gleichzeitig mit Lebendimpfstoffen oder infektiösen therapeutischen Agenzien behandelt werden</li> <li>○ Patienten mit hereditärer Fruktoseintoleranz</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Dosis- oder Frequenzanpassungen, Therapieabbruch:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten ohne belegten therapeutischen Nutzen innerhalb von 12 bis 14 Behandlungswochen (= nach vier Dosen): ggf. Abbruch der Therapie</li> <li>• bei Auftreten von schweren TB-Infektionen oder Sepsis: Abbruch der Behandlung</li> <li>• bei Auftreten einer neuen schwerwiegenden Infektion oder einer Sepsis: Unterbrechung der Therapie bis zur Infektionskontrolle</li> <li>• bei Auftreten einer HBV-Reaktivierung: Abbruch der Therapie</li> <li>• bei Patienten mit neu diagnostizierter Kolondysplasie: ggf. Abbruch der Therapie</li> <li>• bei Patienten, die neue oder sich verschlechternde Symptome einer dekompensierten Herzinsuffizienz entwickeln: Abbruch der Therapie</li> <li>• bei Auftreten einer demyelinisierenden Erkrankung des ZNS, einschließlich Multipler Sklerose, oder des peripheren Nervensystems: ggf. Abbruch der Therapie</li> <li>• bei Auftreten von Symptomen, die auf ein lupusähnliches Syndrom hindeuten und positivem Test auf Antikörper gegen doppelsträngige DNA: Abbruch der Therapie</li> <li>• bei Patienten mit bestätigten erheblichen hämatologischen Auffälligkeiten: Abbruch der Therapie</li> <li>• bei Auftreten einer anaphylaktischen Reaktion oder anderer schwerwiegender Überempfindlichkeitsreaktionen: Abbruch der Therapie</li> </ul>
<p><b>Infliximab</b> (4)</p>	<p><u>Kontraindikationen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Überempfindlichkeit gegen Infliximab, gegenüber anderen murinen Proteinen oder einen der sonstigen Bestandteile</li> <li>• Tuberkulose, andere schwere Infektionen (z. B. Sepsis, Abszesse) oder opportunistische Infektionen</li> <li>• Mäßiggradige oder schwere Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III/IV)</li> <li>• von einer Therapieinduktion wird abgeraten bei: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patienten, die gleichzeitig mit Anakinra oder Abatacept behandelt werden</li> <li>○ Patienten, die gleichzeitig mit anderen biologischen Arzneimitteln behandelt werden</li> </ul> </li> </ul>

Wirkstoff	Kontraindikationen, Dosis-, Frequenz- oder sonstige Therapieanpassungen gemäß Fachinformation
	<p>werden</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patienten, die gleichzeitig mit Lebendimpfstoffen oder infektiösen therapeutischen Agenzien behandelt werden</li> </ul> <p><u>Dosis- oder Frequenzanpassungen, Therapieabbruch:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten ohne klinisches Ansprechen nach 14 Behandlungswochen (= 3 Dosen): ggf. Abbruch der Therapie</li> <li>• bei Auftreten von schweren infusionsbedingten Reaktionen: Abbruch der Behandlung</li> <li>• bei Auftreten von schweren TB-Infektionen oder Sepsis: Abbruch der Behandlung</li> <li>• bei Auftreten einer neuen schweren Infektion oder einer Sepsis: Unterbrechung der Therapie bis zur Infektionskontrolle</li> <li>• bei Auftreten einer HBV-Reaktivierung: Abbruch der Therapie</li> <li>• bei Auftreten eines Ikterus und/oder ALT-Erhöhungen um mindestens das Fünffache des oberen Normalwertes: Abbruch der Therapie</li> <li>• bei Auftreten von Symptomen, die auf ein lupusähnliches Syndrom hindeuten und positivem Test auf Antikörper gegen doppelsträngige DNA: Abbruch der Therapie</li> <li>• bei Auftreten einer demyelinisierenden Erkrankung des ZNS, einschließlich Multipler Sklerose, oder des peripheren Nervensystems, einschließlich des Guillain-Barré-Syndroms: ggf. Abbruch der Therapie</li> <li>• bei Patienten mit neu diagnostizierter Kolondysplasie: ggf. Abbruch der Therapie</li> <li>• bei Patienten, die neue oder sich verschlechternde Symptome einer dekompensierten Herzinsuffizienz entwickeln: Abbruch der Therapie</li> <li>• bei Patienten mit bestätigten erheblichen hämatologischen Auffälligkeiten: ggf. Abbruch der Therapie</li> </ul>
<p><b>Vedolizumab</b> (5)</p>	<p><u>Kontraindikationen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile</li> <li>• Aktive schwere Infektionen wie Tuberkulose, Sepsis, Cytomegalievirus, Listeriose und opportunistische Infektionen, wie z. B. progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)</li> <li>• von einer Therapieinduktion wird abgeraten bei: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patienten, die gleichzeitig mit biologischen Immunsuppressiva behandelt werden</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Dosis- oder Frequenzanpassungen, Therapieabbruch:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit nachlassendem Ansprechen: ggf. Erhöhung der Dosierungsfrequenz auf 300 mg alle vier Wochen</li> <li>• Bei Neubeginn der Therapie nach vorheriger Unterbrechung: ggf. Verabreichung alle vier Wochen</li> <li>• bei Patienten ohne Hinweise für einen therapeutischen Nutzen nach zehn Wochen: ggf. Abbruch der Therapie</li> <li>• Patienten mit neu aufgetretener schwerer Infektion: ggf. Abbruch der Therapie</li> <li>• bei neu diagnostizierter Tuberkulose: Unterbrechung der Therapie bis zum Abklingen der Infektion</li> <li>• bei vermutetem Auftreten einer PML: Unterbrechung der Therapie</li> <li>• bei bestätigtem Auftreten einer PML: Abbruch der Therapie</li> </ul>
<p>ALC: Absolute Lymphozytenzahl; ALT: Alanin-Aminotransferase; ANC: Absolute Neutrophilenzahl; BID: Zweimal täglich; CYP: Cytochrom P450; DMARD: Krankheitsmodifizierendes antirheumatisches Arzneimittel (disease-modifying anti-rheumatic drug); DNA: Desoxyribonukleinsäure; HBV: Hepatitis-B-Virus; NYHA: New York Heart Association; PML: Progressive multifokale Leukoenzephalopathie; TB: Tuberkulose; TNF: Tumornekrosefaktor; ZNS: Zentrales Nervensystem</p>	

Jeder einzelne der in der Tabelle gelisteten Fälle, in denen eine Therapie patientenindividuell angepasst, unter- oder abgebrochen werden sollte, kann die Versorgungsanteile im Anwendungsgebiet theoretisch beeinflussen. Für Adalimumab wird beispielsweise berichtet, dass ein Eskalieren der gemäß Fachinformation zweiwöchentlich zu gebenden Dosis auf eine wöchentliche Gabe bei Patienten mit Wirkverlust positive Effekte erzielt und dies möglicherweise auch bei initial nicht auf die Behandlung ansprechenden Patienten bewirken kann (15). In einer großen Langzeitstudie lag der Anteil an Patienten, die im Laufe der ersten drei Jahre auf die wöchentliche Behandlung eskalierten, bei über 20% (20,4%; (16)). Weitere Anwendungseinschränkungen zu Adalimumab, Golimumab, Infliximab und Vedolizumab sind in Tabelle 3-4 gelistet.

Es ist davon auszugehen, dass sich von den in der Tabelle aufgelisteten vor allem jene Fälle auf zukünftige Versorgungsanteile von Tofacitinib auswirken, in denen sich die Vorgaben für Tofacitinib von denen der Vergleichstherapien unterscheiden. Derzeit liegen jedoch für keines dieser Szenarien bei der Behandlung mit Tofacitinib statistisch gesicherte Schätzwerte aus populationsbasierten Erhebungen oder klinischen (Langzeit-)Studien in ausreichendem Umfang vor, um belastbare Aussagen hinsichtlich ihrer Häufigkeit im aktuellen Versorgungskontext oder ihrer Auswirkungen auf die tatsächlichen Versorgungsanteile im Anwendungsgebiet der aktiven mittelschweren bis schweren CU treffen zu können. Das Gleiche gilt auch für Voraussagen zu künftigen Änderungen dieser Versorgungsanteile.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Es ist davon auszugehen, dass sich die Versorgungsanteile signifikant auf die in Abschnitt 3.3.5 errechneten Jahrestherapiekosten auswirken, da die dort genannten Zahlen für jeden Wirkstoff nur zuträfen, wenn die Gesamtheit aller Patienten der Zielpopulation ausschließlich mit diesem einen Wirkstoff behandelt würde. Da jedoch, wie dargelegt, weder für die zu erwartenden Versorgungsanteile nach Markteintritt von Tofacitinib noch für die Entwicklung dieser Anteile in den Folgejahren hinreichend verlässliche Schätzgrundlagen existieren, sind zahlenmäßige Angaben hinsichtlich dieser Änderungen zum Zeitpunkt der Erstellung des vorliegenden Dossiers nicht möglich.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und*

*Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht eines Deutschen wurden dem Mikrozensus 2013 des statistischen Bundesamtes entnommen (6). Die Angaben zu den DDD entstammen der amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland in 2018 (7). Zum Teil wurden für sie für die in diesem Dossier beschriebene Indikation auf dem Jahresdurchschnittsverbrauch basierend berechnet.

Die Preisangaben zur Berechnung der GKV-Kosten der zVTen (Abschnitt 3.3.3) entstammen der LAUER-*Taxe* (<https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>) mit dem Informationsstand vom 01.06.2018.

Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen und deren Häufigkeiten (Abschnitt 3.3.3) wurden den Fachinformationen der oben genannten Arzneimittel entnommen, die EBM-Ziffern, Punktwerte und Kosten der einzelnen GKV-Leistungen dem einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) mit dem Stand 2. Quartal 2018 (11).

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3.5 wurde sowohl der errechnete Jahresdurchschnittsverbrauch aus Abschnitt 3.3.2 als auch die Arzneimittelkosten und Packungsgrößen aus Abschnitt 3.3.3 sowie die Kosten für GKV-Zusatzleistungen aus Abschnitt 3.3.3 herangezogen (17).

### **3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen*

*allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Pfizer Ltd. Fachinformation Tofacitinib - XELJANZ® 5 mg / 10 mg Filmtabletten. Stand: Juli 2018. 2018.
2. AbbVie Ltd. Fachinformation Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze; Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigen. Stand: April 2018. 2018. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). [Zugriff am: 15.06.2018]
3. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation Simponi® 50 mg Injektionslösung, Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze. Stand: März 2018. 2018. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). [Zugriff am: 07.06.2018]
4. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation REMICADE® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2018. 2018. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). [Zugriff am: 07.06.2018]
5. Takeda GmbH. Fachinformation ENTYVIO® 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2018. 2018. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). [Zugriff am: 07.06.2018]
6. DESTATIS (Statistisches Bundesamt). Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit. Körpermaße der Bevölkerung. 2014. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse.html>. [Zugriff am: 02.02.2018]
7. DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2018. 2018. Verfügbar unter: <https://www.wido.de/amt/atc-code.html>. [Zugriff am: 23.01.2018]
8. Takeda GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Vedolizumab, Takeda GmbH, Modul 3A, Colitis ulcerosa. 2014. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-563/2014-07-10\\_Modul3A\\_Vedolizumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-563/2014-07-10_Modul3A_Vedolizumab.pdf). [Zugriff am: 09.02.2018]
9. 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 – 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](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: 08.01.2015]
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Vedolizumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2014; IQWiG-Berichte – Nr. 247.
11. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 2. Quartal 2018. 2018. Verfügbar unter: [http://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_Stand\\_2\\_Quartal\\_2018.pdf](http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_2_Quartal_2018.pdf). [Zugriff am: 06.06.2018]
12. Spitzenverband Bund der Krankenkassen und Deutscher Apothekerverband e.V. Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung). 2009. Verfügbar unter: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertr\\_aege/hilfstaxe/20100101\\_Hilfstaxe\\_11521.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertr_aege/hilfstaxe/20100101_Hilfstaxe_11521.pdf). [Zugriff am: 14.02.2018]

13. Spitzenverband Bund der Krankenkassen und Deutscher Apothekerverband e.V. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung von Stoffen und Zubereitungen aus Stoffen - Anlage 3 Teil 2: Preisbildung für zytostatikahaltige parenterale Lösungen sowie parenterale Lösungen mit monoklonalen Antikörpern. 2015. Verfügbar unter: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/AM\\_Anlagenuebersicht\\_zur\\_Hilfstaxe\\_gueltig\\_ab\\_01032016.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/AM_Anlagenuebersicht_zur_Hilfstaxe_gueltig_ab_01032016.pdf). [Zugriff am: 14.02.2018]
14. Grandt D, Schubert I. Arzneimittelreport 2016, Analysen zur Arzneimitteltherapie und Arzneimitteltherapiesicherheit, Band 39. 2016.
15. Wolf D, D'Haens G, Sandborn WJ, Colombel JF, Van Assche G, Robinson AM, et al. Escalation to weekly dosing recaptures response in adalimumab-treated patients with moderately to severely active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40(5):486-97. Epub 2014/07/22.
16. Colombel JF, Sandborn WJ, Ghosh S, Wolf DC, Panaccione R, Feagan B, et al. Four-year maintenance treatment with adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: Data from ULTRA 1, 2, and 3. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(11):1771-80. Epub 2014/08/27.
17. Pfizer Pharma GmbH. Kalkulation zum Verbrauch und der Kosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie im AWG B - CU. 2018.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die Angaben in diesem Abschnitt beziehen sich ausschließlich auf die Fachinformation zu Tofacitinib (1). Im Folgenden wird auf die jeweiligen Abschnitte der Fachinformation verwiesen, der besseren Lesbarkeit wegen jedoch nicht jedes Mal das Zitat angegeben.

#### Dosierung

Die empfohlene Dosis zur Einleitung der Therapie beträgt zweimal täglich 10 mg oral über einen Zeitraum von acht Wochen und zweimal täglich 5 mg für die Erhaltungstherapie.

Bei Patienten, bei denen bis Woche 8 kein ausreichender Therapieeffekt erzielt wird, kann die Einleitung der Therapie mit zweimal täglich 10 mg um weitere acht Wochen verlängert werden (insgesamt 16 Wochen), gefolgt von zweimal täglich 5 mg als Erhaltungstherapie. Bei Patienten ohne erkennbaren therapeutischen Nutzen bis Woche 16 sollte die Induktionstherapie mit Tofacitinib beendet werden.

Bei einigen Patienten, z. B. solchen, bei denen eine vorhergehende Therapie mit Tumornekrosefaktor (TNF)-Antagonisten versagt hatte, sollte in Betracht gezogen werden, die Behandlung mit zweimal täglich 10 mg in der Erhaltungsphase fortzusetzen, um den Therapieeffekt aufrechtzuerhalten (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Patienten, bei denen der Therapieeffekt während der Erhaltungstherapie mit zweimal täglich 5 mg Tofacitinib nachlässt, könnten von einer Dosiserhöhung auf zweimal täglich 10 mg Tofacitinib profitieren.

Bei Patienten, die auf die Behandlung mit Tofacitinib angesprochen haben, können Kortikosteroide gemäß Behandlungsstandard reduziert und/oder abgesetzt werden.

### ***Erneute Behandlung bei CU***

Falls die Therapie unterbrochen wird, kann ein erneuter Behandlungsbeginn mit Tofacitinib in Betracht gezogen werden. Sofern es zu einem Verlust des Ansprechens kam, kann eine erneute Einleitung der Therapie mit zweimal täglich 10 mg Tofacitinib erwogen werden. In klinischen Studien wurde die Behandlung bis zu ein Jahr lang unterbrochen. Der Therapieeffekt kann nach achtwöchiger Behandlung mit zweimal täglich 10 mg wiedergewonnen werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

### ***Nachbehandlung***

Wenn die Therapie unterbrochen wird, kann eine erneute Behandlung mit XELJANZ erwogen werden. Bei einem Verlust des Ansprechens kann eine erneute Einnahme von XELJANZ 10 mg zweimal täglich erwogen werden. Die Unterbrechung der Behandlung in klinischen Studien dauerte bis zu einem Jahr. Die Wirksamkeit wurde nach acht Wochen mit 10 mg zweimal täglicher Therapie wieder erreicht (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

### ***Unterbrechen und Absetzen der Behandlung***

Falls es bei einem Patienten zu einer schwerwiegenden Infektion kommt, ist die Behandlung mit XELJANZ zu unterbrechen, bis die Infektion unter Kontrolle ist.

Bei dosisbezogenen anomalen Laborbefunden wie Lymphopenie, Neutropenie und Anämie kann eine Dosisunterbrechung erforderlich sein. Entsprechend den Angaben in den nachfolgenden Tabellen 1, 2 und 3 richten sich die Empfehlungen für eine Unterbrechung oder einen Abbruch der Behandlung nach dem Schweregrad der Laborwertveränderungen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Bei Patienten mit einer absoluten Lymphozytenzahl (absolute lymphocyte count, ALC) unter 750 Zellen/mm<sup>3</sup> sollte keine Behandlung eingeleitet werden.

Tabelle 3-27: Niedrige absolute Lymphozytenzahl

<b>Niedrige absolute Lymphozytenzahl (ALC) (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)</b>	
<b>Laborwert (Zellen/mm<sup>3</sup>)</b>	<b>Empfehlung</b>
ALC größer oder gleich 750	Dosis sollte beibehalten werden.
ALC 500-750	Bei einer anhaltenden Abnahme (2 Werte in Folge in diesem Bereich bei Routineuntersuchungen) sollte die Dosis reduziert oder die Behandlung unterbrochen werden, bis die ALC größer als 750 ist. Bei Patienten unter zweimal täglich 10 mg Tofacitinib sollte die Dosis auf zweimal täglich 5 mg Tofacitinib reduziert werden. Bei Patienten unter zweimal täglich 5 mg Tofacitinib sollte die Behandlung unterbrochen werden. Bei einer ALC über 750 sollte die Behandlung im klinisch angemessenen Rahmen wieder aufgenommen werden.
ALC unter 500	Wenn der Laborwert bei einem innerhalb von 7 Tagen durchgeführten erneuten Test bestätigt wird, sollte die Behandlung beendet werden.
ALC: Absolute Lymphozytenzahl	

Bei Patienten mit einer absoluten Neutrophilenzahl (absolute neutrophil count, ANC) unter 1.000 Zellen/mm<sup>3</sup> sollte keine Behandlung eingeleitet werden.

Tabelle 3-28: Niedrige absolute Neutrophilenzahl

<b>Niedrige absolute Neutrophilenzahl (ANC) (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)</b>	
<b>Laborwert (Zellen/mm<sup>3</sup>)</b>	<b>Empfehlung</b>
ANC größer oder gleich 1.000	Dosis sollte beibehalten werden.
ANC 500-1.000	Bei einer anhaltenden Abnahme (2 Werte in Folge in diesem Bereich bei Routineuntersuchungen) sollte die Dosis reduziert oder die Behandlung unterbrochen werden, bis die ANC größer als 1.000 ist. Bei Patienten unter zweimal täglich 10 mg Tofacitinib sollte die Dosis auf zweimal täglich 5 mg Tofacitinib reduziert werden. Bei Patienten unter zweimal täglich 5 mg Tofacitinib sollte die Behandlung unterbrochen werden. Bei einer ANC über 1.000 sollte die Behandlung im klinisch angemessenen Rahmen wieder aufgenommen werden.
ANC unter 500	Wenn der Laborwert bei einem innerhalb von 7 Tagen durchgeführten erneuten Test bestätigt wird, sollte die Behandlung beendet werden.
ANC: Absolute Lymphozytenzahl	

Bei Patienten mit einem Hämoglobinwert unter 9 g/dl sollte keine Behandlung eingeleitet werden.

Tabelle 3-29: Niedriger Hämoglobinwert

<b>Niedriger Hämoglobinwert (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)</b>	
<b>Laborwert (g/dl)</b>	<b>Empfehlung</b>
Hb-Abfall bis 2 g/dl und ein Hb-Wert von 9,0 g/dl oder darüber	Dosis sollte beibehalten werden.
Hb-Abfall um mehr als 2 g/dl oder Hb-Wert von weniger als 8,0 g/dl (durch Testwiederholung bestätigt)	Die Behandlung sollte unterbrochen werden bis sich der Hämoglobinwert normalisiert hat.
Hb: Hämoglobin	

**Besondere Patientengruppen*****Eingeschränkte Nierenfunktion***

Tabelle 3-30: Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion

<b>Eingeschränkte Nierenfunktion</b>	<b>Kreatinin Clearance</b>	<b>Dosisanpassung</b>
Mild	50-80 mL/min	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Moderat	30-49 mL/min	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Schwerwiegend	<30 mL/min	Die Dosis sollte auf einmal täglich 5 mg reduziert werden, falls die angezeigte Dosis bei normaler Nierenfunktion zweimal täglich 5 mg beträgt. Die Dosis sollte auf zweimal täglich 5 mg reduziert werden, falls die angezeigte Dosis bei normaler Nierenfunktion zweimal täglich 10 mg beträgt. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sollte eine reduzierte Dosis auch nach der Hämodialyse beibehalten werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

***Eingeschränkte Leberfunktion***

Tabelle 3-31: Dosisanpassung bei eingeschränkter Leberfunktion

<b>Eingeschränkte Leberfunktion</b>	<b>Klassifikation</b>	<b>Dosisanpassung</b>
Mild	Child Pugh A	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Moderate	Child Pugh B	Die Dosis sollte auf einmal täglich 5 mg reduziert werden, falls die angezeigte Dosis bei normaler Leberfunktion zweimal täglich 5 mg beträgt. Die Dosis sollte auf zweimal täglich 5 mg reduziert werden, falls die angezeigte Dosis bei normaler Leberfunktion zweimal täglich 10 mg beträgt (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).
Schwerwiegend	Child Pugh C	Tofacitinib darf bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

***Ältere Patienten***

Bei Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten ab 75 Jahren ist die Datenlage begrenzt.

***Kinder und Jugendliche***

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tofacitinib bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

**Art der Anwendung**

Zum Einnehmen.

Tofacitinib kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Patienten, die Schwierigkeiten mit dem Schlucken haben, können Tofacitinib-Tabletten zerkleinert mit Wasser einnehmen.

### **Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der FI genannten sonstigen Bestandteile
- Aktive Tuberkulose (TB), schwere Infektionen wie z. B. Sepsis oder opportunistische Infektionen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)
- Schwere Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation)
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation)

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### ***Kombination mit anderen Therapien***

Die Anwendung von Tofacitinib in Kombination mit Biologika, wie TNF-Antagonisten, Interleukin (IL)-1R-Antagonisten, IL-6R-Antagonisten, monoklonalen Anti-CD20-Antikörpern, IL-17-Antagonisten, IL-12/IL-23-Antagonisten, Integrin-Antikörpern, selektiven Co-Stimulations-Modulatoren und starken Immunsuppressiva wie Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Ciclosporin und Tacrolimus wurde nicht untersucht und ist aufgrund der Möglichkeit einer verstärkten Immunsuppression und eines erhöhten Infektionsrisikos zu vermeiden.

In klinischen Studien zur Rheumatoiden Arthritis (RA) traten bei der Kombination von Tofacitinib mit Methotrexat (MTX) Nebenwirkungen häufiger auf als bei der Monotherapie mit Tofacitinib.

Die Anwendung von Tofacitinib in Kombination mit Phosphodiesterase-4-Hemmern wurde in klinischen Tofacitinib-Studien nicht untersucht.

#### ***Schwere Infektionen***

Schwere und bisweilen tödliche Infektionen aufgrund bakterieller, mykobakterieller, invasiv-fungaler, viraler oder anderer opportunistischer Krankheitserreger wurden bei Patienten berichtet, die Tofacitinib erhielten. Das Risiko für opportunistische Infektionen ist in asiatischen Regionen höher (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Eine Tofacitinib-Behandlung sollte nicht bei Patienten mit aktiven Infektionen, einschließlich lokalisierter Infektionen, eingeleitet werden.

Risiken und Nutzen der Behandlung sind vor der Behandlung mit Tofacitinib abzuwägen bei Patienten

- mit wiederkehrenden Infektionen

- mit einer schwerwiegenden oder einer opportunistischen Infektion in der Vorgeschichte,
- die in Gegenden mit endemischen Mykosen gelebt oder diese bereist haben,
- mit Grunderkrankungen, die sie für Infektionen anfällig machen.

Die Patienten sind während und nach der Behandlung mit Tofacitinib engmaschig auf die Entwicklung von Anzeichen und Symptomen einer Infektion zu überwachen. Die Behandlung ist zu unterbrechen, wenn es bei einem Patienten zu einer schwerwiegenden Infektion, einer opportunistischen Infektion oder zu einer Sepsis kommt. Patienten, bei denen während der Behandlung mit Tofacitinib eine Neuinfektion auftritt, müssen umgehend vollständigen diagnostischen Tests unterzogen werden, die für immungeschwächte Patienten geeignet sind. Außerdem ist eine angemessene antimikrobielle Therapie einzuleiten, und die Patienten sind engmaschig zu überwachen.

Da bei älteren Patienten und Diabetes-Patienten generell eine höhere Infektionsrate vorliegt, ist bei der Behandlung dieser Patientengruppen Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Das Infektionsrisiko steigt möglicherweise mit dem Schweregrad einer Lymphopenie. Daher sollten für die Beurteilung des individuellen Infektionsrisikos die Lymphozytenzahlen berücksichtigt werden. Die Kriterien für den Behandlungsabbruch und die Lymphopenie-Überwachung werden in Abschnitt 4.2 der Fachinformation erläutert.

### ***Tuberkulose***

Risiken und Nutzen der Behandlung sind vor der Behandlung mit Tofacitinib abzuwägen bei Patienten,

- die Tuberkulose ausgesetzt waren,
- die in Gegenden mit endemischer Tuberkulose gelebt oder diese bereist haben.

Die Patienten sind vor und während der Anwendung von Tofacitinib nach geltenden Leitlinien auf eine latente oder aktive Tuberkuloseinfektion zu untersuchen und zu testen.

Patienten mit latenter Tuberkulose, die positiv getestet werden, sollten vor der Einnahme von Tofacitinib mit einer antimykobakteriellen Standardtherapie behandelt werden.

Bei Patienten mit negativem Testergebnis, aber mit latenter oder aktiver Tuberkulose in der Vorgeschichte und bei denen eine adäquate Behandlung nicht bestätigt werden kann, und bei Patienten mit negativem Testergebnis, aber bestehenden Risikofaktoren für eine Tuberkuloseinfektion, sollte vor der Einnahme von Tofacitinib eine antituberkulöse Therapie erwogen werden. Es wird empfohlen, mit einem in der Tuberkulosebehandlung erfahrenen Arzt Rücksprache zu halten, um im Einzelfall zu entscheiden, ob die Einleitung einer antituberkulösen Therapie für einen Patienten geeignet ist. Die Patienten sind engmaschig auf

Anzeichen und Symptome einer Tuberkulose zu überwachen. Dies gilt auch für Patienten, die vor Beginn der Therapie negativ auf eine latente Tuberkuloseinfektion getestet wurden.

### ***Virusreaktivierung***

In klinischen Studien mit Tofacitinib sind eine Virusreaktivierung und Fälle einer Reaktivierung von Herpesviren (z. B. Herpes Zoster) aufgetreten. Bei Patienten, die mit Tofacitinib behandelt wurden, scheint das Auftreten von Herpes Zoster erhöht zu sein bei:

- Patienten japanischer oder koreanischer Herkunft.
- Patienten mit einer ALC unter 1.000 Zellen/mm<sup>3</sup> haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko für Herpes Zoster (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).
- Patienten mit langjähriger RA, die zuvor mit zwei oder mehr biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (bDMARD) behandelt wurden.
- Patienten, die mit zweimal täglich 10 mg behandelt wurden.

Die Wirkung von Tofacitinib auf die Reaktivierung einer chronischen Virushepatitis ist nicht bekannt. Patienten, die positiv auf Hepatitis B oder C getestet wurden, waren von der Teilnahme an den klinischen Studien ausgeschlossen. Vor Beginn der Therapie mit Tofacitinib sollte eine Untersuchung auf eine Virushepatitis entsprechend den klinischen Leitlinien durchgeführt werden.

### ***Malignität und lymphoproliferative Erkrankung***

Risiken und Nutzen der Behandlung mit Tofacitinib sind vor der Einleitung der Therapie abzuwägen bei Patienten mit aktueller oder zurückliegender Malignität (ausgenommen ein erfolgreich behandelter, nicht-melanozytärer Hautkrebs [NMSC]) oder wenn überlegt wird, die Behandlung mit Tofacitinib bei Patienten, die eine Malignität entwickeln, fortzusetzen. Es besteht die Möglichkeit, dass Tofacitinib die Körperabwehr gegen Malignome beeinträchtigt.

Bei mit Tofacitinib behandelten Patienten traten Lymphome auf. Patienten mit rheumatoider Arthritis, insbesondere solche mit hochaktivem Krankheitsverlauf, haben für die Entwicklung von Lymphomen möglicherweise ein höheres Risiko (bis zu einem Mehrfachen) als die Allgemeinbevölkerung. Die Wirkung von Tofacitinib auf die Bildung von Lymphomen ist unklar.

Andere Malignome wurden in klinischen Studien und bei der Anwendung nach der Zulassung beobachtet, darunter, aber nicht ausschließlich, Lungenkrebs, Brustkrebs, Melanome, Prostatakrebs und Bauchspeicheldrüsenkrebs.

Die Wirkung von Tofacitinib auf die Entwicklung und den Verlauf von Malignomen ist nicht bekannt.

***Nicht-melanozytärer Hautkrebs***

Bei Patienten, die mit Tofacitinib behandelt wurden, wurde über Fälle von nicht-melanozytärem Hautkrebs berichtet. Das Risiko für nicht-melanozytären Hautkrebs könnte bei Patienten, die mit zweimal täglich 10 mg Tofacitinib behandelt werden, höher sein als bei Patienten, die zweimal täglich 5 mg erhalten. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Hautkrebs werden regelmäßige Hautuntersuchungen empfohlen (siehe Tabelle 6 in Abschnitt 4.8).

***Interstitielle Lungenerkrankung***

Ebenfalls ist Vorsicht geboten bei Patienten mit einer chronischen Lungenerkrankung in der Vorgeschichte, da sie für Infektionen anfälliger sein können. In klinischen RA-Studien und in der Anwendungsbeobachtung wurden Fälle von interstitieller Lungenerkrankung (einige davon mit tödlichem Ausgang) bei mit Tofacitinib behandelten Patienten berichtet, obwohl die Rolle der JAK-Inhibition bei diesen Ereignissen nicht bekannt ist. Asiatische RA-Patienten unterliegen bekanntermaßen einem höheren Risiko für eine interstitielle Lungenerkrankung, weshalb bei der Behandlung dieser Patienten Vorsicht geboten ist.

***Magen-Darm-Perforationen***

In klinischen Studien wurden Fälle von Magen-Darm-Perforationen berichtet, obwohl die Rolle der JAK-Inhibition bei diesen Ereignissen nicht bekannt ist. Tofacitinib ist bei Patienten mit potenziell erhöhtem Risiko von Magen-Darm-Perforationen mit Vorsicht anzuwenden (z. B. bei Patienten mit Divertikulitis in der Vorgeschichte oder bei Patienten, die gleichzeitig Kortikosteroide und/oder nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel anwenden). Bei erstmaligem Auftreten von Anzeichen oder Symptomen abdomineller Komplikationen sind die Patienten unverzüglich zur Früherkennung einer Magen-Darm-Perforation zu untersuchen.

***Kardiovaskuläres Risiko***

RA- und Psoriasis-Arthritis- (PsA-) Patienten tragen ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Patienten, die mit Tofacitinib behandelt wurden, sollten daher Risikofaktoren (z. B. Bluthochdruck, Hyperlipidämie) im Rahmen der üblichen Standardbetreuung kontrollieren lassen.

***Leberenzyme***

Die Behandlung mit Tofacitinib ging bei einigen Patienten mit einer erhöhten Rate von Leberwerterhöhungen einher (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Bei der Einleitung einer Tofacitinib-Behandlung von Patienten mit erhöhter Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) ist Vorsicht geboten, besonders dann, wenn sie in Kombination mit potenziell hepatotoxischen Arzneimitteln, wie z. B. MTX, eingeleitet wird. Nach Beginn der Behandlung werden regelmäßige Kontrollen der Leberenzyme und eine sofortige Abklärung von beobachteten Leberenzymanstiegen empfohlen, um mögliche Fälle einer arzneimittelbedingten Leberschädigung zu erkennen. Bei Verdacht einer arzneimittelbedingten Leberschädigung sollte die Einnahme von Tofacitinib solange unterbrochen werden, bis diese Diagnose ausgeschlossen worden ist.

### ***Überempfindlichkeit***

Nach der Markteinführung wurden Fälle von Arzneimittel-Überempfindlichkeit im Zusammenhang mit der Anwendung von Tofacitinib berichtet. Allergische Reaktionen einschließlich Angioödem und Urtikaria sowie schwerwiegende Reaktionen traten auf. Wenn schwerwiegende allergische oder anaphylaktische Reaktionen auftreten, sollte Tofacitinib unverzüglich abgesetzt werden.

### ***Laborparameter***

#### *Lymphozyten*

Die Behandlung mit Tofacitinib war im Vergleich zu Placebo mit einer erhöhten Rate von Lymphozytopenien verbunden. Bei Lymphozytenzahlen unter  $750 \text{ Zellen/mm}^3$  wurden vermehrt schwere Infektionen beobachtet. Bei Patienten mit einer bestätigten Lymphozytenzahl unter  $750 \text{ Zellen/mm}^3$  sollte die Behandlung mit Tofacitinib nicht eingeleitet oder fortgeführt werden. Die Lymphozyten sollten zu Beginn der Therapie und danach alle drei Monate kontrolliert werden. Empfehlungen zu Therapieänderungen auf Basis der Lymphozytenzahlen siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation.

#### *Neutrophile*

Die Behandlung mit Tofacitinib stand im Vergleich zu Placebo im Zusammenhang mit einer erhöhten Inzidenz von Neutropenie (weniger als  $2.000 \text{ Zellen/mm}^3$ ). Bei Patienten mit einer ANC unter  $1.000 \text{ Zellen/mm}^3$  sollte keine Behandlung mit Tofacitinib eingeleitet werden. Die ANC sollte bei Therapiebeginn, nach vier- bis achtwöchiger Behandlung und danach alle drei Monate kontrolliert werden. Empfehlungen zu Therapieänderungen aufgrund der ANC siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation.

#### *Hämoglobin*

Die Behandlung mit Tofacitinib wurde mit einer Abnahme der Hämoglobinwerte in Verbindung gebracht. Es wird empfohlen, die Tofacitinib-Behandlung bei Patienten mit einem Hb-Wert unter  $9 \text{ g/dl}$  nicht zu beginnen. Der Hämoglobinwert sollte bei Therapiebeginn, nach vier- bis achtwöchiger Behandlung und danach alle drei Monate kontrolliert werden. Empfehlungen zu Therapieänderungen aufgrund des Hämoglobinwerts siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation.

#### *Überwachung der Lipidwerte*

Während der Behandlung mit Tofacitinib kam es zu einem Anstieg der Blutfettwerte, wie z. B. des Gesamtcholesterins, des Lipoprotein-Cholesterins niedriger Dichte (LDL) und des Lipoprotein-Cholesterins hoher Dichte (HDL). Maximale Effekte waren im Allgemeinen innerhalb von sechs Wochen zu beobachten. Acht Wochen nach Beginn der Tofacitinib-Therapie sollte eine Untersuchung der Blutfettwerte vorgenommen werden. Die Patienten sollten gemäß den klinischen Leitlinien für die Therapie der Hyperlipidämie behandelt werden. Erhöhte Gesamtcholesterin- und LDL-Werte im Zusammenhang mit Tofacitinib können mit einer Statin-Therapie auf die Werte vor der Behandlung gesenkt werden.

### *Impfungen*

Vor Beginn der Therapie mit Tofacitinib sollte der Impfstatus aller Patienten entsprechend den aktuellen Impfeempfehlungen auf den neuesten Stand gebracht werden. Es wird empfohlen, Lebendimpfstoffe nicht gleichzeitig mit Tofacitinib anzuwenden. Bei der Entscheidung über die Anwendung von Lebendimpfstoffen vor Beginn der Therapie mit Tofacitinib sollte der Grad der Immunkompetenz des jeweiligen Patienten berücksichtigt werden.

Eine prophylaktische Impfung gegen Herpes Zoster sollte gemäß den Impfeempfehlungen in Betracht gezogen werden. Patienten mit langjähriger RA, die zuvor zwei oder mehr biologische DMARD erhalten haben, sollte besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden. Wenn der Herpes-Zoster-Lebendimpfstoff gegeben wird, sollte er nur Patienten mit bekannter Vorgeschichte von Windpocken oder Patienten, die seropositiv auf das Varicella-Zoster-Virus (VZV) getestet wurden, verabreicht werden. Sollte die Vorgeschichte von Windpocken als zweifelhaft oder unzuverlässig erachtet werden, so wird empfohlen, auf Antikörper gegen VZV zu testen.

Eine Impfung mit Lebendimpfstoffen sollte mindestens zwei Wochen, vorzugsweise aber vier Wochen vor Beginn der Therapie mit Tofacitinib erfolgen, oder gemäß den aktuellen Impfeempfehlungen zur Anwendung von immunmodulierenden Arzneimitteln. Bezüglich einer Sekundärübertragung von Infektionen durch Lebendimpfstoffe auf Patienten unter Tofacitinib liegen keine Daten vor.

### *Lactose*

Tofacitinib enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

## **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### *Mögliche Beeinflussung der Pharmakokinetik von Tofacitinib durch andere Arzneimittel*

Da Tofacitinib durch Cytochrom P450 (CYP) 3A4 metabolisiert wird, ist eine Wechselwirkung mit Arzneimitteln, die CYP3A4 hemmen oder induzieren, wahrscheinlich. Die Tofacitinib-Exposition ist erhöht, wenn gleichzeitig starke CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol) angewendet werden oder wenn die gleichzeitige Anwendung mindestens eines Arzneimittels zu einer mittelstarken Hemmung von CYP3A4 und zu einer starken Hemmung von CYP2C19 (z. B. Fluconazol) führt (siehe Abschnitt 4.2 der FI).

Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP-Induktoren (z. B. Rifampicin) verringert sich die Tofacitinib-Exposition. CYP2C19-Inhibitoren alleine oder P-Glykoprotein beeinflussen die Pharmakokinetik von Tofacitinib wahrscheinlich nur unwesentlich.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Ketoconazol (starker CYP3A4-Inhibitor), Fluconazol (mittelstarker CYP3A4- und starker CYP2C19-Inhibitor), Tacrolimus (schwacher CYP3A4-Inhibitor) und Ciclosporin (mittelstarker CYP3A4-Inhibitor) erhöhte sich die area under the

curve (AUC) von Tofacitinib, während Rifampicin (ein starker CYP3A4-Induktor) die AUC erniedrigte. Die gleichzeitige Anwendung von Tofacitinib und starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin) kann zu einem Verlust oder zu einer Verringerung des klinischen Ansprechens führen. Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Induktoren mit Tofacitinib wird nicht empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol und Fluconazol erhöhte die maximal erreichte Serumkonzentration ( $C_{\max}$ -Wert) von Tofacitinib, während Tacrolimus, Ciclosporin und Rifampicin den  $C_{\max}$  von Tofacitinib senkten. Die gleichzeitige Anwendung von einmal wöchentlich 15–25 mg MTX hatte keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Tofacitinib bei RA-Patienten.

### ***Mögliche Beeinflussung der Pharmakokinetik anderer Arzneimittel durch Tofacitinib***

Die gleichzeitige Anwendung von Tofacitinib hatte bei gesunden weiblichen Probanden keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik der oralen Empfängnisverhütungsmittel Levonorgestrel und Ethinylestradiol.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Tofacitinib mit einmal wöchentlich 15-25 mg MTX bei RA-Patienten verringerten sich die AUC und  $C_{\max}$  von MTX um 10 % bzw. 13 %. Das Ausmaß der Verringerung der MTX-Exposition rechtfertigt keine Veränderungen der individuellen MTX-Dosierung.

## **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### ***Schwangerschaft***

Es gibt keine adäquaten und gut kontrollierten Studien zur Anwendung von Tofacitinib bei schwangeren Frauen. Tofacitinib erwies sich bei Ratten und Kaninchen als teratogen, und es beeinträchtigte die Geburt und die peri-/postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Aus Vorsichtgründen ist die Anwendung von Tofacitinib während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

### ***Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Frauen***

Frauen im gebärfähigen Alter müssen angewiesen werden, während der Behandlung mit Tofacitinib und für mindestens vier Wochen nach Einnahme der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden.

### ***Stillzeit***

Es ist nicht bekannt, ob Tofacitinib in die Muttermilch sezerniert wird. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Tofacitinib wurde in die Milch laktierender Ratten ausgeschieden (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Aus Vorsichtsgründen ist die Anwendung von Tofacitinib während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

**Fertilität**

Es wurden keine formalen Studien zur möglichen Wirkung auf die Fertilität beim Menschen durchgeführt. Tofacitinib beeinträchtigte bei Ratten die weibliche Fertilität, aber nicht die männliche Fertilität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

**Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

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

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

**3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung. Die Behandlung sollte von Fachärzten, die über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der CU verfügen, eingeleitet und überwacht werden.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

**3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren ein für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die folgenden Angaben finden sich nicht in Annex IV (Zulassung unter besonderen Bedingungen), sondern in Annex II Punkt D. Ein Annex IV wurde nicht erstellt.

### **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

### **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss vor der Markteinführung von Tofacitinib in jedem Mitgliedsstaat Inhalt und Format des Schulungsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmittel, der Modalitäten zur Verteilung und aller sonstigen Aspekte des Programms, mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Das hauptsächliche Ziel des Programms ist es, das Bewusstsein über die Risiken des Arzneimittels zu schärfen, insbesondere in Bezug auf schwere Infektionen, Herpes Zoster, TB und andere opportunistische Infektionen, Malignität, gastrointestinale Perforationen, interstitielle Lungenkrankheit und Laborwertveränderungen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem Tofacitinib vermarktet wird, allen Ärzten und Patienten bzw. deren Betreuern, die Tofacitinib voraussichtlich verordnen oder anwenden werden, das folgende Schulungsmaterial verfügbar gemacht wird:

- Schulungsmaterial für Ärzte
- Informationsmaterial für Patienten

#### ***Das Schulungsmaterial für Ärzte soll enthalten:***

- Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
- Arztbroschüre
- Checkliste für den verschreibenden Arzt

- Patientenpass
- Einen Verweis auf die Internetseite mit dem Schulungsmaterial und dem Patientenpass

***Die Arztbroschüre soll die folgenden Kernelemente enthalten:***

- Wichtige Informationen über die Sicherheitsprobleme, auf die die zusätzlichen risikominimierenden Maßnahmen (zRMM) gerichtet sind (z. B. Ernsthaftigkeit, Schweregrad, Häufigkeit, Zeit bis zum Auftreten, Reversibilität der Nebenwirkung, falls zutreffend)
- Angaben zu der Patientengruppe mit erhöhtem Risiko von Sicherheitsproblemen, auf die die zRMM gerichtet sind (z. B. Gegenanzeigen, Risikofaktoren, erhöhtes Risiko von Interaktionen mit bestimmten Arzneimitteln)
- Einzelheiten darüber, wie Sicherheitsprobleme minimiert werden können, auf die die zRMM gerichtet sind, mittels geeigneter Überwachung und Management (d. h. was zu tun ist, was zu unterlassen ist und wer im Hinblick auf verschiedenen Szenarien am ehesten betroffen ist, etwa wann die Verschreibung/Einnahme einzuschränken oder zu beenden ist, wie das Arzneimittel anzuwenden ist, wann die Dosierung aufgrund von Laborbefunden, Anzeichen und Symptomen zu erhöhen/zu senken ist)
- Kernbotschaften, die bei der Beratung der Patienten zu vermitteln sind
- Anweisungen, wie bei möglichen Nebenwirkungen vorzugehen ist
- Informationen über die Register British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR), Antirheumatic Therapies in Sweden (ARTIS), Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie (RABBIT) und Registro Español de Acontecimientos Adversos de Terapias Biológicas en Enfermedades Reumáticas (BIODABASER) und die Bedeutung, sich daran zu beteiligen

***Die Checkliste für den verschreibenden Arzt soll die folgenden Kernbotschaften enthalten:***

- Auflistung der Tests, die während des Patientenscreenings zu Beginn der Behandlung durchzuführen sind
- Dass der Impfstatus vor Beginn der Behandlung zu vervollständigen ist
- Wichtige Begleiterkrankungen, bei denen Vorsicht geboten ist, wenn Tofacitinib angewendet wird, und Erkrankungen, bei denen Tofacitinib nicht angewendet werden sollte

- Auflistung von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln, die mit der Anwendung von Tofacitinib nicht kompatibel sind
- Die Notwendigkeit, mit den Patienten die mit der Anwendung von Tofacitinib verbundenen Risiken zu besprechen, insbesondere in Bezug auf Infektionen, Herpes Zoster, TB und andere opportunistische Infektionen, Malignität, gastrointestinale Perforationen, interstitielle Lungenkrankheit und Laborwertveränderungen
- Die Notwendigkeit, jegliche Anzeichen und Symptome sowie Laborwertveränderungen zu kontrollieren, um die vorgenannten Risiken frühzeitig erkennen zu können.

***Der Patientenpass soll die folgenden Kernbotschaften enthalten:***

- Ein Warnhinweis für Ärzte, die den Patienten jemals behandeln, dass der Patient Tofacitinib anwendet, z. B. in Notfallsituationen
- Dass die Behandlung mit Tofacitinib das Risiko von Infektionen und nicht-melanozytärem Hautkrebs erhöhen kann
- Dass die Patienten den Arzt informieren sollten, wenn sie vorhaben, sich impfen zu lassen oder schwanger werden möchten
- Anzeichen und Symptome folgender Sicherheitsprobleme und wann sie ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen sollen: Infektionen, Reaktivierung von Herpes Zoster, nicht-melanozytärer Hautkrebs, Erhöhung der Transaminasen und Möglichkeit eines Arzneimittel-induzierten Leberschadens, gastrointestinale Perforation, interstitielle Lungenkrankheit, erhöhte Immunsuppression bei Anwendung in Kombination mit bDMARD und Immunsuppressiva, einschließlich B-Lymphozyten-senkende Arzneimittel, erhöhtes Risiko von Nebenwirkungen, wenn Tofacitinib zusammen mit MTX angewendet wird, erhöhte Exposition gegenüber Tofacitinib, wenn es gleichzeitig mit CYP3A4 und CYP2C19-Hemmern angewendet wird, Auswirkungen auf die Schwangerschaft und den Fötus, Anwendung in der Stillzeit, Auswirkung auf die Wirksamkeit von Impfungen und die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen.
- Die Kontaktdaten des verschreibenden Arztes

***Die zentrale Internetseite soll enthalten:***

- Das Schulungsmaterial in digitaler Form
- Den Patientenpass in digitaler Form

**Das Informationsmaterial für Patienten sollte enthalten:**

- Gebrauchsinformation
- Patientenpass

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

**3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan**

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die Maßnahmen zur Risikominimierung sind im Tofacitinib Risk Management Plan (RMP) beschrieben (2). Alle darin angesprochenen Sicherheitsbedenken sind in der Fachinformation beschrieben und erfordern damit außer der Routine-Pharmakovigilanz keine zusätzlichen Maßnahmen. In der folgenden Tabelle 3-32 sind diese Maßnahmen aufgeführt.

Im RMP wird darüber hinaus als zusätzliche Maßnahme zur Risikominimierung und in Übereinstimmung mit den Auflagen in Annex II der Zulassungsentscheidung (s. Abschnitt 3.4.3) die Bereitstellung von Schulungs- bzw. Informationsmaterial für Ärzte und Patienten festgelegt. Der Wortlaut dieses Materials, bestehend aus Arztbroschüre, Checklisten für den Arzt (jeweils zur Behandlungseinleitung und zur Überwachung der Therapie) und Patientenpass, findet sich in Anhang 10 des RMP und wird hier in deutscher Übersetzung beigefügt. Inhalt und Aufmachung dieser Materialien sowie der Kommunikationsplan (Verteilungswege, Zielgruppen) sind vor der Markteinführung von Tofacitinib mit der zuständigen nationalen Behörde abzustimmen.

Tabelle 3-32: Tofacitinib Risk-Management-Plan – Risikominimierungs-Maßnahmen

Sicherheitsbedenken	Routine Risikominimierungs-Maßnahmen	Angaben aus der Fachinformation
Wichtige identifizierte Risiken		
Schwere und andere wichtige Infektionen	Kennzeichnung	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten und behandelnde Ärzte.
Herpes Zoster	Kennzeichnung	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routine Risikominierungsmaßnahmen</b>	<b>Angaben aus der Fachinformation</b>
Reaktivierung		zusätzlichem Material für Patienten und behandelnde Ärzte.
Abfall der Neutrophilen und Neutropenie	Kennzeichnung	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten und behandelnde Ärzte.
Abfall der Lymphozyten und Lymphopenie	Kennzeichnung	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten und behandelnde Ärzte.
Abfall des Hämoglobins und Anämie	Kennzeichnung	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten und behandelnde Ärzte.
Erhöhung des Blutfetts und Hyperlipidämie	Kennzeichnung	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten und behandelnde Ärzte.
Nicht melanozytärer Hautkrebs	Kennzeichnung	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten und behandelnde Ärzte.
Transaminasen-Erhöhung und mögliche Arzneimittelinduzierte Leberschädigung	Kennzeichnung	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten und behandelnde Ärzte.
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
Malignität	Kennzeichnung	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten und behandelnde Ärzte.
Kardiovaskuläres Risiko	Kennzeichnung	keine
Magen-Darm-Perforation	Kennzeichnung	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten und behandelnde Ärzte.
Interstitielle Lungenerkrankung	Kennzeichnung	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten und behandelnde Ärzte.
Progressive multifokale Leukenzephalopathie	Nicht zutreffend	keine
Erhöhte Immunsuppression bei Kombination mit bDMARD und immunsupprimierender Arzneimittel, einschließlich B-Lymphozyten senkender Arzneimittel	Kennzeichnung	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten und behandelnde Ärzte.
Erhöhtes Nebenwirkungsrisiko bei Kombination von Tofacitinib mit MTX bei RA oder PsA Patienten	Kennzeichnung	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten und behandelnde Ärzte.
Virale Primärinfektion nach Impfung mit	Kennzeichnung	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten und behandelnde Ärzte.

Sicherheitsbedenken	Routine Risikominierungsmaßnahmen	Angaben aus der Fachinformation
Lebendimpfstoffen		
Erhöhte Tofacitinib-Spiegel bei Kombination mit CYP3A4- und CYP2C19-Hemmern	Kennzeichnung	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten und behandelnde Ärzte.
Off-Label Use einschließlich bei Kindern mit JIA oder CED	Kennzeichnung	keine
Höhere Inzidenz und Schwere von Nebenwirkungen bei älteren Patienten	Kennzeichnung	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten und behandelnde Ärzte.
<b>Fehlende Informationen</b>		
Effekte auf die Schwangerschaft und den Fötus	Kennzeichnung	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten und behandelnde Ärzte.
Stillzeit	Kennzeichnung	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten und behandelnde Ärzte.
Einfluss auf die Impfeffektivität	Kennzeichnung	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten und behandelnde Ärzte.
Patienten mit milder, mäßiger oder schwerer Leberfunktionseinschränkung	Kennzeichnung	Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten und behandelnde Ärzte.
Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionseinschränkung	Kennzeichnung	keine
Patienten mit nachgewiesener Hepatitis B- oder Hepatitis C-Infektion	Kennzeichnung	keine
Patienten mit erhöhten Transaminasen	Kennzeichnung	keine
Krebspatienten	Kennzeichnung	keine
bDMARD: Biologisches krankheitsmodifizierendes antirheumatisches Arzneimittel; CED: Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen; CyP: Cytochrom P450; JIA: Juvenile idiopathische Arthritis; MTX: Methotrexat; RA: Rheumatoide Arthritis; PsA: Psoriasis-Arthritis		

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### **3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Keine weiteren Anforderungen.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Angaben für Abschnitt 3.4 wurden der Fach- und Gebrauchsinformation sowie dem RMP zu Tofacitinib entnommen (1-3).

### **3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Pfizer Ltd. Fachinformation Tofacitinib - XELJANZ® 5 mg / 10 mg Filmtabletten. Stand: Juli 2018. 2018.
2. Pfizer Ltd. Tofacitinib - RISK MANAGEMENT PLAN. 2018.
3. Pfizer Ltd. Tofacitinib - SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. 2018.