

IQWiG-Berichte – Nr. 683

Tofacitinib (Colitis ulcerosa) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A18-52
Version: 1.0
Stand: 28.11.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

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

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

24.08.2018

Interne Auftragsnummer:

A18-52

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

Für die vorliegende Dossierbewertung wurde keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Daniela Preukschat
- Simone Johner
- Florina Kerekes
- Marco Knellingen
- Stefan Kobza
- Min Ripoll
- Anke Schulz
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Tofacitinib, Colitis Ulcerosa, Nutzenbewertung

Keywords: Tofacitinib, Colitis – Ulcerative, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	5
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	6
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	6
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	7
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	7
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	8
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 B, Abschnitt 3.1).....	8
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 B)	8
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	8
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	9
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	9
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	9
2.7.2.3.2 Studienpool	10
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	11
2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	11
2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	12
2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	12
2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	12
2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	12

2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	12
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	13
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	13
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	13
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	13
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	13
3	Kosten der Therapie	14
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2).....	14
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	14
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	14
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	20
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 B, Abschnitt 3.3).....	20
3.2.1	Behandlungsdauer	20
3.2.2	Verbrauch	20
3.2.3	Kosten.....	21
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	21
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	22
3.2.6	Versorgungsanteile	23
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	23
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	25
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	25
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	25
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	26
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	27
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	28
5	Literatur	31
	Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....	34

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tofacitinib bei Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa.....	3
Tabelle 3: Tofacitinib bei Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	4
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tofacitinib bei Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa.....	5
Tabelle 5: Tofacitinib bei Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	7
Tabelle 6: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	17
Tabelle 7: Tofacitinib bei Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	25
Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	26
Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient	27

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HBV	Hepatitis-B-Virus
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Tofacitinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 24.08.2018 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. In der vorliegenden besonderen Bewertungssituation – der pU legt selbst keine Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vor – wurde auf die Einbindung externer Sachverständiger verzichtet.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA

veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhang. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 B (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossierunterlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Tofacitinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 24.08.2018 übermittelt.

Fragestellung

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

Für die Nutzenbewertung ergeben sich 2 Fragestellungen, für die der G-BA die in Tabelle 2 dargestellten zweckmäßigen Vergleichstherapien festgelegt hat.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tofacitinib bei Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Patientinnen und Patienten, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt	TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab), jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n)
2	Patientinnen und Patienten, die auf ein Biologikum, wie ein TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor, unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen	TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab), jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n)

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; TNF- α : Tumornekrosefaktor-alpha

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 12 Monaten herangezogen. Dies weicht von den Einschlusskriterien des pU ab, der in dieser Indikation eine Mindeststudiendauer von 20 Wochen als adäquat erachtet.

Ergebnisse

Der pU legt für keine der 2 Fragestellungen Studien vor, die einen direkten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.

Durch seine Informationsbeschaffung nach Studien für einen indirekten Vergleich identifiziert der pU für Tofacitinib die Studie OCTAVE SUSTAIN. Der pU gibt an, dass die Durchführung eines indirekten Vergleichs gegenüber der benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie jedoch aufgrund des Studiendesigns der Studie OCTAVE SUSTAIN nicht möglich sei. Aus diesem Grund verzichtet der pU auf die Suche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und auf die Durchführung eines indirekten Vergleichs.

Insgesamt legt der pU somit keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Tofacitinib bei Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt	TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab), jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n)	Zusatznutzen nicht belegt
Patientinnen und Patienten, die auf ein Biologikum, wie ein TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor, unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen	TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab), jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n)	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; TNF- α : Tumornekrosefaktor-alpha		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

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

Für die Nutzenbewertung ergeben sich 2 Fragestellungen, für die der G-BA die in Tabelle 4 dargestellten zweckmäßigen Vergleichstherapien festgelegt hat.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tofacitinib bei Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Patientinnen und Patienten, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt	TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab), jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n)
2	Patientinnen und Patienten, die auf ein Biologikum, wie ein TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor, unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen	TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab), jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n)

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; TNF- α : Tumornekrosefaktor-alpha

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 12 Monaten herangezogen. Dies weicht von den Einschlusskriterien des pU ab, der in dieser Indikation eine Mindeststudiendauer von 20 Wochen als adäquat erachtet.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Tofacitinib (Stand zum 05.06.2018)
- bibliografische Recherche zu Tofacitinib (Stand zum 06.06.2018)
- Suche in Studienregistern zu Tofacitinib (Stand zum 05.06.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Tofacitinib (letzte Suche am 10.09.2018)

Der pU hat mit seiner Informationsbeschaffung weder für Fragestellung 1 noch für Fragestellung 2 eine Studie zum direkten Vergleich von Tofacitinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie gefunden, die seinen Einschlusskriterien entspricht. Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde ebenfalls keine relevante Studie identifiziert (weder für Fragestellung 1 noch für Fragestellung 2).

Mit der Informationsbeschaffung nach Studien für einen indirekten Vergleich identifiziert der pU für Tofacitinib die Studie OCTAVE SUSTAIN [3,4]. Der pU gibt an, dass die Durchführung eines indirekten Vergleichs gegenüber der benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie (über den Brückenkomparator Placebo) jedoch aufgrund des Studiendesigns der Studie OCTAVE SUSTAIN nicht möglich sei (siehe auch Abschnitt 2.7.2.3.1). Aus diesem Grund verzichtet der pU auf die Suche nach RCTs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und auf die Durchführung eines indirekten Vergleichs.

Insgesamt legt der pU somit keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt weder für die Fragestellung 1 noch für die Fragestellung 2 Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib im Vergleich mit der zweckmäßigeren Vergleichstherapie vor. Die Bewertung sollte bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben, durchgeführt werden.

Es gibt daher in dieser Indikation keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Tofacitinib bei Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt	TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab), jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n)	Zusatznutzen nicht belegt
Patientinnen und Patienten, die auf ein Biologikum, wie ein TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor, unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen	TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab), jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n)	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; TNF- α : Tumornekrosefaktor-alpha

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU, der in der vorliegenden Indikation keine Daten für die Nutzenbewertung vorlegt und ebenfalls keinen Zusatznutzen für Tofacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 B, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, welche auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben oder nicht mehr ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen einen Tumornekrosefaktor(TNF)- α -Inhibitor (Adalimumab, Golimumab oder Infliximab) als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Für Patientinnen und Patienten, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben oder nicht mehr ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen, benennt der pU einen TNF- α -Inhibitor (Adalimumab, Golimumab oder Infliximab) oder einen Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Dies entspricht der Festlegung des G-BA.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 B)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienauswahl befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist es den Zusatznutzen von Tofacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben, zu bewerten. Die Bewertung soll anhand patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis von RCTs erfolgen. Der Fragestellung des pU wird gefolgt.

Auch die vom pU berücksichtigten Einschlusskriterien sind grundsätzlich geeignet, alle relevanten Studien zur Bewertung der Fragestellung zu identifizieren. Allerdings sieht der pU eine Studiendauer von mindestens 20 Wochen als in dieser Indikation adäquat zur Nutzenbewertung an. Er verweist in diesem Zusammenhang auf das G-BA-Beratungsgespräch vom 11.01.2018 [5]. In diesem Gespräch wird jedoch für eine chronische Erkrankung wie der Colitis ulcerosa zur Untersuchung der Remissionserhaltung eine Studiendauer von mindestens 12 Monaten genannt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird übereinstimmend mit dieser Einschätzung des G-BA und der Empfehlung in der Europäische-Arzneimittel-Agentur(EMA)-Guideline [6] eine Studiendauer von 12 Monaten als Mindeststudiendauer für die Bewertung des Zusatznutzens angesehen.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die beiden Fragestellungen keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen (siehe Abschnitt 2.3), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategie im EU Clinical Trials Register in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurde.

So berücksichtigt der pU zur Strukturierung der Suchbegriffe für die Indikation keine Klammern oder Anführungszeichen. Dadurch ist nicht sichergestellt, dass alle Studien im Anwendungsgebiet gefunden werden, die von potenzieller Relevanz für die Nutzenbewertung sind.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist aufgrund des beschriebenen Mangels bei der Suche in Studienregistern nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Daraus ergab sich keine relevante Studie für die vorliegende Dossierbewertung.

Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Der pU hat für Tofacitinib gemeinsame Recherchen für den direkten und indirekten Vergleich auf Basis von RCTs durchgeführt. Die Prüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs enthalten.

Der pU identifiziert keine aus seiner Sicht für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCTs geeignete Studie mit Tofacitinib. Der pU hat keine Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

Da der pU keinen adjustierten indirekten Vergleich durchführt, entfällt eine weitere Überprüfung des Studienpools auf Vollständigkeit.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der pU identifiziert mit seiner Informationsbeschaffung gemäß den Einschlusskriterien sowohl für Fragestellung 1 als auch für Fragestellung 2 keine direkt vergleichende Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für die Informationsbeschaffung nach Studien zu Tofacitinib, die in einen indirekten Vergleich eingehen, macht der pU in seinen Einschlusskriterien keine Einschränkungen hinsichtlich des Vergleichsarms und somit des Brückenkomparators. In seiner Suche identifiziert er deshalb gemäß seinen Einschlusskriterien die Studie OCTAVE SUSTAIN [3,4], die aber aus seiner Sicht aufgrund des Studiendesigns nicht für einen indirekten Vergleich geeignet ist. Dies wird im Folgenden genauer ausgeführt.

Die RCT OCTAVE SUSTAIN vergleicht Tofacitinib mit Placebo bei Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa in der Erhaltungstherapie. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die in einer der beiden Induktionsstudien OCTAVE INDUCTION 1 oder 2 [3] ein Ansprechen auf eine Therapie mit Tofacitinib oder Placebo gezeigt hatten. Diese Patientinnen und Patienten wurden auf die Studienarme der Studie OCTAVE SUSTAIN (Tofacitinib 5 mg; Tofacitinib 10 mg; Placebo) rerandomisiert. Die Patientenpopulation in der Studie OCTAVE SUSTAIN besteht somit aus Tofacitinib-Respondern und aus Placebo-Respondern der beiden Induktionsstudien.

Der pU beschreibt zum einen, dass ein indirekter Vergleich mit Studien, in denen nach der Induktionsphase keine weitere Randomisierung stattfindet, sondern alle Patientinnen und Patienten in den ursprünglichen Behandlungsgruppen verbleiben („treat-through-design“), nicht möglich sei. Der Placeboarm (und damit mögliche Brückenkomparator) solcher „treat-through-design“-Studien weise grundsätzlich keine ausreichend ähnliche Population im Vergleich mit der Population der Studie OCTAVE SUSTAIN auf, da dieser sowohl aus Respondern als auch Non-Respondern bestehe und zusätzlich ausschließlich aus Patientinnen und Patienten, welche in der Induktionsphase Placebo erhalten hatten. Diese Argumentation des pU ist nachvollziehbar. Der pU beschreibt des Weiteren, dass auch ein indirekter Vergleich mit Studien, welche ein zur Studie OCTAVE SUSTAIN ähnliches Design haben, die also Responder auf einen der als zweckmäßigen Vergleichstherapie benannten Wirkstoffe untersuchen, nicht möglich sei. Es könne aufgrund des neuen Wirkprinzips von Tofacitinib nicht vorausgesetzt werden, dass Tofacitinib-Responder und Responder auf einen anderen der als zweckmäßigen Vergleichstherapie benannten Wirkstoffe grundsätzlich vergleichbar sind. Da der pU auf die Suche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie verzichtet und keine Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlegt kann nicht abschließend beurteilt werden, ob ein indirekter Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie tatsächlich nicht möglich gewesen wäre.

Insgesamt legt der pU für beide Fragestellungen keine Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vor und beansprucht auch keinen Zusatznutzen für die vorliegende Indikation. Dieser Einschätzung des pU wird gefolgt.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen keine RCTs vor (siehe Abschnitt 2.3).

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Tofacitinib herangezogen.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Tofacitinib herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Tofacitinib herangezogen.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Insgesamt legt der pU für beide Fragestellungen keine Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vor und beansprucht auch keinen Zusatznutzen für die vorliegende Indikation. Deshalb befinden sich keine Angaben zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise in Modul 4 B (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU hat keine direkt vergleichende Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Der pU beschreibt, dass auch die Durchführung eines indirekten Vergleichs gegenüber der benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund des Studiendesigns der einzig potenziell relevanten Studie OCTAVE SUSTAIN nicht möglich sei. Der pU beansprucht entsprechend für keine der beiden Fragestellungen einen Zusatznutzen von Tofacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Der pU gibt an, dass für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa welche auf eine entsprechende Behandlung unzureichend angesprochen haben oder die Behandlungsunverträglichkeiten aufweisen ein hoher therapeutischer Bedarf bestehe. Tofacitinib weise ein neuartigen Wirkmechanismus auf und stelle damit einen weiteren wichtigen Baustein in der Therapielandschaft der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa dar.

Dem pU wird darin gefolgt, dass in der vorliegenden Indikation keine Daten zur Bewertung eines Zusatznutzens von Tofacitinib vorliegen. Daher ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Tofacitinib eingesetzt.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Tofacitinib herangezogen.

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung Colitis ulcerosa nachvollziehbar und plausibel dar.

Zur Charakterisierung der Zielpopulation gibt der pU in Übereinstimmung mit Abschnitt 4.1 (Anwendungsgebiet) der Fachinformation von Tofacitinib [7] an, dass Tofacitinib indiziert ist zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

Die Festlegung der Teilpopulationen durch den pU entspricht der Unterteilung der Zielpopulation durch den G-BA in

- Teilpopulation 1: Patientinnen und Patienten, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt, und
- Teilpopulation 2: Patientinnen und Patienten, die auf ein Biologikum, wie ein TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor, unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass wegen vielfältiger Einschränkungen insbesondere hinsichtlich Wirksamkeit und Kontraindikationen – auch von Biologika – für viele Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa weiterhin ein hoher Bedarf an effektiven Behandlungsmöglichkeiten bestehe. Durch sie sollen die vordringlichen Therapieziele ([steroidfreie] Induktion der Remission, Remissionserhalt, Mukosaheilung und Prävention einer Kolektomie) erreicht werden. Besonders die Chronizität der Colitis ulcerosa verlange nach langfristig sichereren und effektiven Therapien der mittelschweren bis schweren Erkrankungsfälle. Es würden besonders glukokortikoidfreie Therapien benötigt, um glukokortikoidassoziierte Nebenwirkungen zu vermeiden. Auch würden weitere medikamentöse Therapien benötigt, um die Entscheidung für eine Kolektomie so lang wie möglich hinauszuzögern.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Über 6 Schritte ermittelt der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Die 6 Schritte sind im Folgenden dargestellt.

1) Bevölkerung Deutschlands ab 18 Jahren

Hierzu ermittelt der pU aus Angaben des Statistischen Bundesamts [8] eine Anzahl von 68 850 007 in Deutschland lebenden Personen ab 18 Jahren am 31.12.2015.

2) Anteil der Patientinnen und Patienten mit Colitis ulcerosa

Der pU ermittelt zunächst die Prävalenz der Colitis ulcerosa. Hierzu berücksichtigt er Analysen von Routinedaten gesetzlicher Krankenkassen aus dem Erhebungszeitraum der Jahre 2001 bis 2016 [9-15]. Als Ergebnis gibt der pU eine Spanne der Prävalenz von 0,23 % bis 0,50 % an. Der pU wendet diese Spanne auf die Bevölkerung Deutschlands ab 18 Jahren (siehe Schritt 1) an.

3) Anteil der Patientinnen und Patienten mit aktiver Colitis ulcerosa, für die die Behandlung mit einem Biologikum angezeigt ist

Der pU gibt an, es lasse sich eine Näherung der Gesamtzielpopulation von Tofacitinib anhand des Anteils der mit einem Biologikum behandelten Patientinnen und Patienten ableiten. Der pU entnimmt für die untere Grenze einen Anteil von 3,9 % dem Arzneimittelreport 2016 der Barmer GEK [14]. Für die obere Grenze berechnet der pU einen Anteil von 8,35 % über eine von ihm in Auftrag gegebene Analyse [10], die auf Routinedaten der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) basiert. Hierzu ermittelt er zunächst die Anzahl der in der Datenbank identifizierten Patientinnen und Patienten mit Colitis ulcerosa, die am 01.07.2016 mit Infliximab, Adalimumab, Golimumab oder Vedolizumab behandelt wurden (n = 1087). Zur Anteilsermittlung berücksichtigt der pU ausschließlich die Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Therapiewechsel im Rückblick bis einschließlich 2011 aufweisen (n = 891). Anschließend teilt er diese Anzahl durch die Anzahl aller für das Jahr 2016 in der Datenbank identifizierten erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Colitis ulcerosa (n = 10 674). Der pU multipliziert die somit resultierenden Anteilswerte der unteren (3,9 %) und der oberen (8,35 %) Grenze mit den entsprechenden Patientenzahlen aus Schritt 2.

4) Die Ergebnisse aus Schritt 3 multipliziert der pU mit dem GKV-Anteil (86,89 %) [8,16].

5) Teilpopulation 1: Anteil der Patientinnen und Patienten mit aktiver Colitis ulcerosa, welche auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben oder nicht mehr ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen

Der pU operationalisiert diesen Anteil über diejenigen Patientinnen und Patienten, die zum Betrachtungszeitpunkt mit einem Biologikum behandelt wurden, vorher mindestens 1 Therapiewechsel hatten und bei denen keine Vortherapie ein Biologikum umfasste (im Folgenden als Patientinnen und Patienten mit erstmaliger Biologikumbehandlung bezeichnet).

Der pU bestimmt den Anteil der Patientinnen und Patienten mit erstmaliger Biologikumbehandlung über die von ihm in Auftrag gegebene Routinedatenanalyse [10]. Dabei ermittelt er zunächst von den 891 Patientinnen und Patienten mit Biologikumbehandlung

am 01.07.2016 und vorigem Therapiewechsel (siehe Schritt 3) 303 Patientinnen und Patienten, die seit dem Jahr 2011 eine Behandlung mit einem anderen Biologikum abgebrochen hatten (im Folgenden als Patientinnen und Patienten mit vorheriger Biologikumbehandlung bezeichnet). Dies entspricht einem Anteil von 34 %, die seit dem Jahr 2011 mit mindestens 1 anderen Biologikum behandelt wurden. Entsprechend geht der pU davon aus, dass bei den verbleibenden 66 % eine erstmalige Biologikumbehandlung vorliegt. Der pU multipliziert diesen Anteilswert mit den Patientenzahlen aus Schritt 4.

- 6) Teilpopulation 2: Anteil der Patientinnen und Patienten mit aktiver Colitis ulcerosa, welche auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben oder nicht mehr ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen

Der pU operationalisiert diesen Anteil über diejenigen Patientinnen und Patienten mit vorheriger Biologikumbehandlung (34 %, siehe Schritt 5). Der pU multipliziert diesen Anteilswert mit den Patientenzahlen aus Schritt 4.

Die oben beschriebenen Schritte sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Tabelle 6: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Ergebnis (Personenzahl)
1	Bevölkerung Deutschlands ab 18 Jahren am 31.12.2015 gemäß Statistischem Bundesamt [8]	68 850 007
2	von Schritt 1 Anzahl Patientinnen und Patienten mit Colitis ulcerosa: auf Basis der niedrigsten (0,23 %) der herangezogenen Prävalenzen ^a : $68\,850\,007 * 0,23\% = 158\,355$ auf Basis der höchsten (0,5 %) der herangezogenen Prävalenzen ^a : $68\,850\,007 * 0,5\% = 344\,250$	158 355–344 250
3	von Schritt 2 Anzahl Patientinnen und Patienten mit aktiver Colitis ulcerosa, für die die Behandlung mit einem Biologikum angezeigt ist: auf Basis der unteren Grenze (3,9 % ^b) des Anteils: $158\,355 * 3,9\% = 6176$ auf Basis der oberen Grenze (8,35 % ^c) des Anteils: $344\,250 * 8,35\% = 28\,745$	6176–28 745
4	von Schritt 3 Anzahl Patientinnen und Patienten in der GKV: untere Grenze: $6176 * 86,89\% = 5366$ obere Grenze: $28\,745 * 86,89\% = 24\,976$	5366–24 976
5	Teilpopulation 1: von Schritt 4 Anzahl Patientinnen und Patienten, welche auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben oder nicht mehr ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen: untere Grenze: $5366 * 66\% = 3542$ obere Grenze: $24\,976 * 66\% = 16\,484$	3542–16 484
6	Teilpopulation 2: von Schritt 4 Anzahl Patientinnen und Patienten, welche auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben oder nicht mehr ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen: untere Grenze: $5366 * 34\% = 1825$ obere Grenze: $24\,976 * 34\% = 8492$	1825–8492
<p>a: basierend auf Analysen von Routinedaten deutscher Krankenkassen [9-15] b: Anteil basierend auf Arzneimittelreport 2016 der Barmer GEK [14] c: Anteil basierend auf vom pU in Auftrag gegebene Analyse von Routinedaten der Forschungsdatenbank des InGef [10] d: vom pU ermittelter GKV-Anteil [8,16] GKV: gesetzliche Krankenversicherung; InGef: Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Bewertung des Vorgehens des pU

Die vom pU für die GKV-Zielpopulation angegebenen Patientenzahlen basieren auf Daten bis zum Jahr 2016. Eine Prognose der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2018 liefert der pU nicht. Für das Jahr 2018 kann die Anzahl abweichen, da gemäß Angaben des pU die Prävalenz der Colitis ulcerosa im Jahr 2016 (409 pro 100 000 Versicherte) von derjenigen im Jahr 2018 (441 pro 100 000 Versicherte) abweicht.

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar, methodisch jedoch teilweise nicht nachvollziehbar. Wegen seines Vorgehens

- im Schritt 2 stellen die vom pU herangezogenen Prävalenzen der Colitis ulcerosa potenziell eine Unterschätzung dar und
- in den Schritten 3, 5 und 6 sind die vom pU angegebenen Zahlen mit Unsicherheit behaftet.

Dadurch ist insgesamt die vom pU ausgewiesene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation je Teilpopulation mit Unsicherheit behaftet. Die Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden erläutert.

Zu Schritt 2)

Die vom pU herangezogenen Prävalenzen beziehen sich auf alle Altersgruppen. Eine Übertragung dieser Prävalenzen auf die Anzahl der Erwachsenen stellt potenziell eine Unterschätzung für Erwachsene dar. Zwar behauptet der pU, es gäbe keinen Hinweis darauf, dass sich die Prävalenzrate innerhalb der Erwachsenenpopulation signifikant von der in der Gesamtpopulation unterscheide. Jedoch ist der von ihm in Auftrag gegebenen Routinedatenanalyse [10] eine deutlich höhere Prävalenz ab dem 20. Lebensjahr im Vergleich zu bis einschließlich dem 19. Lebensjahr zu entnehmen.

Zu Schritten 3), 5) und 6)

Die Methodik des pU für die Schritte 3, 5 und 6 führt sowohl zu Unter- als auch zu Überschätzungen. Diese sind nicht quantifizierbar. Daher sind die vom pU angegebenen Zahlen mit Unsicherheit behaftet. Die Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden erläutert.

Unterschätzung: Berücksichtigung von ausschließlich mit Biologika behandelten Patientinnen und Patienten

Der pU berücksichtigt ausschließlich mit Biologika behandelte Patientinnen und Patienten. Dies führt zu einer Unterschätzung. Der Grund hierfür ist, dass die Gesamtzielpopulation auch aus Patientinnen und Patienten besteht, die ein unzureichendes Ansprechen und / oder eine Unverträglichkeit auf eine konventionelle Therapie aufweisen, jedoch nicht zwingend in der nächsten Therapielinie ein Biologikum erhalten. So ist erstens gemäß S3-Leitlinie als nächste Therapielinie eine andere konventionelle Therapie möglich [17]. Zweitens stehen Biologika – wie vom pU selbst dargestellt – aufgrund von Kontraindikationen nicht allen Patientinnen und Patienten zur Verfügung.

In Bezug auf die vom pU in Auftrag gegebene Routinedatenanalyse [10] sind daher für das Jahr 2016 weitere erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa bei der Herleitung der GKV-Zielpopulation zu berücksichtigen:

- Teilpopulation 1: diejenigen, die am 01.07.2016 mit konventioneller Therapie behandelt wurden, zu irgendeinem Zeitpunkt bis Ende des Jahres 2016 ein unzureichendes Ansprechen und / oder eine Unverträglichkeit auf eine konventionelle Therapie gezeigt haben und bis Ende des Jahres 2016 mit keinem Biologikum behandelt worden sind
- Teilpopulation 2: diejenigen, die am 01.07.2016 mit konventioneller Therapie behandelt wurden, zu irgendeinem Zeitpunkt bis Ende des Jahres 2016 mit einem Biologikum behandelt worden sind und ein unzureichendes Ansprechen und / oder eine Unverträglichkeit darauf gezeigt haben

Überschätzung: Einschluss von Patientinnen und Patienten ohne mittelschwere bis schwere aktive Colitis ulcerosa

Der pU geht davon aus, dass mit einem Biologikum behandelte Patientinnen und Patienten eine mittelschwere bis schwere aktive Colitis ulcerosa aufweisen und verweist hierzu auf die Zulassungen der Biologika. Deren Fachinformationen ist zwar zu Colitis ulcerosa die Beschränkung auf die mittelschwere bis schwere aktive Colitis ulcerosa zu entnehmen [18-21]. Jedoch kann das Ansprechen auf die Behandlung dazu führen, dass das in der Fachinformation von Tofacitinib [7] beschriebene Kriterium der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa (Mayo-Score 6 bis 12, endoskopischer Subscore ≥ 2 und Subscore für Rektalblutungen ≥ 1) nicht mehr erfüllt wird. In der vorliegenden Bewertung wird davon ausgegangen, dass in Übereinstimmung mit den Zulassungsstudien [22-24] das beschriebene Kriterium bei Beginn der Tofacitinib-Behandlung erfüllt sein muss. Davon abweichend schließt der pU jedoch Patientinnen und Patienten mit Biologikumbehandlung ein, unabhängig davon, ob zu Beginn der Behandlung mit Tofacitinib die Colitis ulcerosa mittelschwer bis schwer aktiv ist oder nicht.

Anteile der Teilpopulationen 1 und 2 an der gesamten GKV-Zielpopulation

Durch die oben beschriebenen Unter- und Überschätzungen können auch die Anteile der Teilpopulationen 1 und 2 an der gesamten GKV-Zielpopulation von den vom pU veranschlagten Anteilen (Teilpopulation 1: 66 %, Teilpopulation 2: 34 %) abweichen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU geht für die Erkrankung Colitis ulcerosa bis zum Jahr 2023 von einer konstanten Inzidenz von 3,9 je 100 000 Einwohner sowie einer jährlichen Steigerung der Prävalenz um 3,8 % aus.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- für Teilpopulation 1: ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab)
- für Teilpopulation 2: ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab), jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n)

Zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch und zu den Kosten macht der pU jeweils Angaben sowohl für das 1. Behandlungsjahr als auch für die Folgejahre. In der vorliegenden Bewertung werden ausschließlich die Angaben zu Folgejahren dargestellt und bewertet. Der Grund hierfür ist, dass den Fachinformationen keine maximale Behandlungsdauer zu entnehmen ist [7,18-21] und somit von einer kontinuierlichen Therapie ausgegangen wird, in der die mit der Induktion verbundenen Kosten in den Folgejahren nicht anfallen.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar und plausibel.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Tofacitinib und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Fachinformationen [7,18-21]. Es ist jedoch zu beachten:

- Für Golimumab beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch für Patientinnen und Patienten < 80 kg 650 mg und für diejenigen \geq 80 kg 1300 mg. Statt dieser Spanne veranschlagt der pU als Jahresdurchschnittsverbrauch ein gewichtetes Mittel von 927,6 mg, das auf einem geschätzten Anteil von 42,7 % \geq 80 kg und entsprechend 57,3 % < 80 kg basiert. Davon abweichend wird in der vorliegenden Bewertung die oben genannte Spanne herangezogen.
- Für Infliximab beträgt der Verbrauch 5 mg je kg Körpergewicht pro Gabe. Für den vom pU berechneten Verbrauch 382 mg pro Gabe legt der pU das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen (76,3 kg) gemäß der Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamts aus dem Jahr 2013 zugrunde [25]. Mittlerweile sind die Angaben des

Statistischen Bundesamts für das Jahr 2017 verfügbar. Denen zufolge liegt das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen bei 77,0 kg [26]; der entsprechende Verbrauch von Infliximab beträgt pro Gabe 385 mg. Auf die Arzneimittelkosten pro Jahr hat dies jedoch keine Auswirkungen, da sie beim auch vom pU berücksichtigten Verwurf und folglichem Verbrauch von 400 mg pro Gabe in beiden Fällen identisch sind.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Tofacitinib und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.06.2018 wieder. Bei Abfrage von Adalimumab zum 15.09.2018 ergeben sich nach Abzug von Rabatten mit 5021,91 € pro Packung etwas höhere Kosten als am 01.06.2018 (4934,10 €).

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ergeben sich zu einem großen Teil nachvollziehbar aus den Fachinformationen [7,18-21].

Vom pU veranschlagte GKV-Leistungen, die sich für Folgejahre nicht zwingend aus den Fachinformationen ergeben

Nicht nachvollziehbar ist, dass der pU Kosten für den Test auf Hepatitis-B-Virus[HBV]-Infektion bei Tofacitinib, Adalimumab, Golimumab und Infliximab für die Folgejahre veranschlagt, obwohl sie gemäß Fachinformationen ausschließlich im 1. Behandlungsjahr zwingend anfallen [7,18,19,21].

Vom pU unberücksichtigte zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Beispielsweise veranschlagt der pU für Infliximab keine Zusatzpauschale für die Beobachtung und Betreuung in den Folgejahren und bezieht sich dabei auf die Vorgehensweise des IQWiG im Nutzenbewertungsverfahren zu Vedolizumab [27]. In den dabei vom IQWiG ausgewiesenen Kosten ist für Infliximab die Zusatzpauschale für jede Infusion veranschlagt worden. Dem damaligen Vorgehen des IQWiG wird in Übereinstimmung mit der Fachinformation [19] auch für die vorliegende Bewertung gefolgt.

Als weiteres Beispiel veranschlagt der pU nicht die Untersuchung auf eine aktive oder inaktive Tuberkulose, da hierzu laut pU keine regelhaften Unterschiede zwischen Tofacitinib und den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen. Zwar ist aus allen Fachinformationen diese Untersuchung vor Beginn der Behandlung abzuleiten [7,18-21], jedoch ist für Tofacitinib angegeben, dass Patientinnen und Patienten auch während der Anwendung auf eine latente oder aktive Tuberkuloseinfektion zu untersuchen und zu testen sind [7].

Operationalisierung und Häufigkeit zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen

Die Operationalisierung und Häufigkeit einiger Untersuchungen ist in den Fachinformationen nicht konkretisiert. Weitgehend nimmt der pU eigene Einschätzungen zur Operationalisierung

(beispielsweise Untersuchung auf Infektionen einschließlich Tuberkulose: Ziffern 32575, 32051, 32069, 32070, 32071 und 02200 im Einheitlichen Bewertungsmaßstab) sowie zur Häufigkeit (monatliche Untersuchungen auf Infektionen und jährliche Hautuntersuchungen) vor. Für die bei Infliximab bei Frauen regelmäßigen Früherkennungsuntersuchungen zu Zervixkarzinomen [19] nimmt der pU keine Einschätzungen vor und berücksichtigt sie nicht.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 9 in Abschnitt 4.4.

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten enthalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie ggf. für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern nach Hilfstaxe.

Arzneimittelkosten

Die Arzneimittelkosten sind für Tofacitinib, Adalimumab, Infliximab und Vedolizumab bei Berücksichtigung von geringfügigen rundungsbedingten Abweichungen nachvollziehbar und plausibel. Für Golimumab ergibt sich abweichend von der Methodik des pU (siehe Abschnitt 3.2.2) durch eigene Berechnung eine Spanne der jährlichen Arzneimittelkosten von 21 698,21 € bis 25 346,01 €. Für Adalimumab liegen die Kosten zum 15.09.2018 etwas höher als zum Zeitpunkt der Abfrage der Lauer-Taxe durch den pU (01.06.2018).

Die Arzneimittelkosten können für Adalimumab bei Wirkverlust [18] und für Vedolizumab und Tofacitinib bei nachlassendem Ansprechen [7,20] sowie bei Tofacitinib zusätzlich bei Versagen vorhergehender Therapie mit TNF-Antagonisten höher ausfallen.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und gemäß Hilfstaxe

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und gemäß Hilfstaxe sind für Vedolizumab in der Größenordnung plausibel unter der Annahme, dass die Untersuchung auf Infektionen nicht bedeutend häufiger oder seltener als 1-mal je Behandlung anfällt. Bei nachlassendem Ansprechen (siehe voriger Absatz) können durch häufigere Behandlungen höhere Kosten entstehen wegen höherer Anzahl an Infusionen und Herstellungen parenteraler Zubereitungen.

Für Adalimumab und Golimumab überschätzt der pU die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, da er abweichend von den Fachinformationen [18,21] für Folgejahre Kosten für den Test auf HBV-Infektion veranschlagt (siehe Abschnitt 3.2.4). Da diese Überschätzungen nur einen geringfügigen Anteil an den jeweiligen Jahrestherapiekosten darstellen, führen sie in der Gesamtschau nicht zu einer Überschätzung der Jahrestherapiekosten.

Für Infliximab unterschätzt der pU die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Zwar veranschlagt er abweichend von der Fachinformation [19] für Folgejahre Kosten für den Test auf HBV-Infektion (siehe Abschnitt 3.2.4). Jedoch vernachlässigt er die Kosten der

Zusatzpauschale für die Beobachtung und Betreuung, welche in Folgejahren höher liegen als die des Tests auf HBV-Infektion. Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gibt der pU korrekt an.

Für Tofacitinib veranschlagt der pU einerseits abweichend von der Fachinformation [7] für Folgejahre Kosten für den Test auf HBV-Infektion (siehe Abschnitt 3.2.4). Andererseits vernachlässigt er Kosten für die Untersuchung und den Test auf eine latente oder aktive Tuberkuloseinfektion. Da deren Häufigkeit der Fachinformation [7] nicht zu entnehmen und die zugehörigen Kosten somit nicht zu beziffern sind, können für Tofacitinib die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen niedriger oder höher ausfallen als vom pU angegeben.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt die Anteile der Patientinnen und Patienten ab 20 Jahren mit Colitis ulcerosa an, die im Jahr 2014 ambulant mit Adalimumab (2 %), Infliximab (1,9 %), Golimumab (0,5 %) oder Vedolizumab (0,3 %) behandelt wurden [14]. Der pU nimmt an, dass zwischenzeitlich die Anteile von Golimumab und Vedolizumab leicht gewachsen seien. Zusätzlich listet der pU für Tofacitinib und die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie die in den Fachinformationen [7,18-21] beschriebenen Dosisanpassungen, Kontraindikationen und Bedingungen für Therapieabbrüche auf. Die gelisteten Fälle können laut pU die Versorgungsanteile beeinflussen. Beispielsweise gibt der pU für Adalimumab aus einer Studie [28] einen Anteil von Patientinnen und Patienten, die in den ersten 3 Studienjahren auf eine wöchentliche Behandlung eskalierten, mit 20,4 % an.

Es ist zu beachten, dass für einen Teil der Patientinnen und Patienten eine Kolektomie statt einer (weiteren) Behandlung mit den aufgeführten Wirkstoffen indiziert ist. Dies adressiert der pU nicht im Abschnitt zu Versorgungsanteilen; er gibt an anderer Stelle in Modul 3 B (Abschnitt 3.2.1) an, dass bei etwa einem Viertel der Patientinnen und Patienten eine Operation unumgänglich sei [29].

Weitere quantitative Angaben, die für die Versorgungsanteile von Bedeutung sind, liefert der pU nicht.

Laut pU ist davon auszugehen, dass sich die Versorgungsanteile signifikant auf die errechneten Jahrestherapiekosten auswirken.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind je Teilpopulation in der Gesamtschau mit Unsicherheit behaftet. Dies liegt maßgeblich darin begründet, dass der pU in der Herleitung einerseits ausschließlich am 01.07.2016 mit Biologika behandelte Patientinnen und Patienten berücksichtigt (Unterschätzung). Andererseits schließt der pU auch Patientinnen und Patienten ohne mittelschwere bis schwere aktive Colitis ulcerosa ein (Überschätzung). Die Unsicherheit in der Gesamtschau resultiert daraus, dass unklar ist, ob insgesamt die Unterschätzung oder die Überschätzung überwiegt.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie ggf. Kosten nach Hilfstaxe. In der vorliegenden Bewertung werden nicht die vom pU angegebenen Kosten für das 1. Behandlungsjahr, sondern ausschließlich für die Folgejahre dargestellt (siehe Tabelle 9 in Abschnitt 4.4) und wie folgt bewertet:

- Tofacitinib: Die Arzneimittelkosten sind nachvollziehbar und plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können niedriger oder höher ausfallen als vom pU angegeben.
- Adalimumab: Die Arzneimittelkosten sind für die Abfrage der Lauer-Taxe am 01.06.2018 nachvollziehbar und plausibel; zum 15.09.2018 liegen sie etwas höher. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind überschätzt. Da diese Überschätzung nur einen geringfügigen Anteil an den Jahrestherapiekosten darstellt, sind sie in der Gesamtschau in der Größenordnung plausibel.
- Golimumab: Für die vom pU verwendete Methodik zur Herleitung der Arzneimittelkosten sind sie rechnerisch nachvollziehbar. Von seiner Methodik abweichend wird in der vorliegenden Bewertung eine Spanne der jährlichen Arzneimittelkosten veranschlagt. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind überschätzt; sie stellen allerdings nur einen geringfügigen Anteil an den Jahrestherapiekosten dar.
- Infliximab: Die Arzneimittelkosten sind nachvollziehbar und plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind unterschätzt. Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gibt der pU korrekt an.
- Vedolizumab: Die Jahrestherapiekosten, die Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie Kosten nach Hilfstaxe beinhalten, sind in der Größenordnung plausibel.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 7: Tofacitinib bei Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt	TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab), jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n)	Zusatznutzen nicht belegt
Patientinnen und Patienten, die auf ein Biologikum, wie ein TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor, unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen	TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab), jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n)	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; TNF- α : Tumornekrosefaktor-alpha

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Tofacitinib	Erwachsene 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, davon diejenigen, die	5366–24 976	<p>Die vom pU geschätzte Anzahl der Patientinnen und Patienten ist mit Unsicherheit behaftet, da unklar ist, ob insgesamt eine Über- oder Unterschätzung aus folgenden einzelnen Über- und Unterschätzungen resultiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Überschätzung durch Einschluss von Patientinnen und Patienten ohne mittelschwere bis schwere aktive Colitis ulcerosa ▪ Unterschätzung durch Berücksichtigung von ausschließlich mit Biologika behandelten Patientinnen und Patienten ▪ potenzielle Unterschätzung durch Übertragung von Prävalenzen über alle Altersgruppen auf die Anzahl der Erwachsenen <p>Dadurch können auch die Anteile der Teilpopulationen an der gesamten GKV-Zielpopulation von den vom pU veranschlagten Anteilen (66 % bzw. 34 %) abweichen.</p>
	auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben oder nicht mehr ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen	3542–16 484 ^b	
	auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben oder nicht mehr ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen	1825–8492 ^c	
<p>a: Angaben des pU b: entspricht einem Anteil von 66 % an der gesamten GKV-Zielpopulation c: entspricht einem Anteil von 34 % an der gesamten GKV-Zielpopulation GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in €	Kommentar
Tofacitinib	Erwachsene 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	15 737,55	Die Arzneimittelkosten ^a sind nachvollziehbar und plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können niedriger oder höher ausfallen als vom pU angegeben.
Adalimumab		21 584,82	Die Jahrestherapiekosten ^a (Arzneimittelkosten, geringfügig überschätzte Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen) sind in der Größenordnung plausibel ^b .
Golimumab		23 465,77 ^c	Die Arzneimittelkosten ^a sind rechnerisch nachvollziehbar. Von der Methodik des pU ^c abweichend wird in der vorliegenden Bewertung eine Spanne der jährlichen Arzneimittelkosten (eigene Berechnung: 21 698,21 €-25 346,01 €) veranschlagt. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ^a sind überschätzt; sie stellen allerdings nur einen geringfügigen Anteil an den Jahrestherapiekosten dar.
Infliximab		18 116,03	Die Arzneimittelkosten ^a sind nachvollziehbar und plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ^a sind unterschätzt. Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen ^a gibt der pU korrekt an.
Vedolizumab ^d		16 069,24	Die Jahrestherapiekosten ^a (Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie Kosten nach Hilfstaxe) sind in der Größenordnung plausibel.

a: Angaben des pU bezogen auf Folgejahre
b: basierend auf Stand der Lauer-Taxe am 01.06.2018; Arzneimittelkosten liegen am 15.09.2018 etwas höher
c: Arzneimittelkosten abhängig vom Körpergewicht; Angabe des pU basierend auf Patientenanteilen von 42,7 % mit einem Körpergewicht von ≥ 80 kg und 57,3 % mit einem Körpergewicht < 80 kg
d: ausschließlich für Patientinnen und Patienten, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder dieses nicht vertragen haben
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind ausführlich in der Fach- und Gebrauchsinformation sowie im Risk-Management-Plan von Tofacitinib beschrieben. Es sind aktuell keine über die in den Produktinformationen spezifizierten Routine-pharmakovigilanzaktivitäten hinausgehenden, zusätzlichen risikominimierenden Maßnahmen erforderlich.“

Dosierung

Anwendungsgebiet A (aktive PsA)

Die empfohlene Dosis beträgt 5 mg oral zweimal täglich.

Anwendungsgebiet B (mittelschwere bis schwere aktive CU)

Die empfohlene Dosis zur Einleitung der Therapie beträgt zweimal täglich 10 mg oral über einen Zeitraum von 8 Wochen und zweimal täglich 5 mg für die Erhaltungstherapie.

Tofacitinib kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

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

Dosisanpassung

Anwendungsgebiet A (aktive PsA)

Eine Dosisanpassung ist bei gleichzeitiger Anwendung mit Methotrexat nicht erforderlich.

Anwendungsgebiet B (mittelschwere bis schwere aktive CU)

Bei Patienten, bei denen bis Woche 8 kein ausreichender Therapieerfolg erzielt wird, kann die Einleitungsdosis von zweimal täglich 10 mg um weitere 8 Wochen verlängert werden (insgesamt 16 Wochen), gefolgt von zweimal täglich 5 mg als Erhaltungstherapie. Bei Patienten, die bis Woche 16 keinen Therapieerfolg zeigen, sollte die Einleitungstherapie mit Tofacitinib beendet werden.

Bei einigen Patienten, z. B. solchen, bei denen eine vorhergehende Therapie mit TNF- α -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 das Ansprechen 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 eine 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 1 Jahr lang unterbrochen. Die Wirksamkeit kann durch 8-wöchige Behandlung mit zweimal täglich 10 mg wieder erreicht werden (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 Tofacitinib zu unterbrechen, bis die Infektion unter Kontrolle ist.

Bei dosisbezogenen anomalen Laborbefunden wie Lymphopenie, Neutropenie und Anämie kann eine Dosisunterbrechung erforderlich sein. Die Empfehlungen für eine Unterbrechung oder einen Abbruch der Behandlung richten sich nach dem Schweregrad der Laborwertveränderungen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Bei Patienten mit einer absoluten Lymphozytenzahl (ALC) unter 750 Zellen/mm³ oder einer absoluten Neutrophilenzahl (ANC) unter 1.000 Zellen/mm³ oder Hämoglobinwert unter 9 g/dl sollte keine Behandlung eingeleitet werden.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min) oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30–49 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Tofacitinib-Dosis sollte bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) auf einmal täglich 5 mg reduziert werden, wenn die angegebene Dosis bei normaler Nierenfunktion 5 mg zweimal täglich beträgt (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Die Dosis sollte auf zweimal täglich 5 mg reduziert werden, wenn die angegebene Dosis bei normaler Nierenfunktion 10 mg zweimal täglich beträgt. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sollte eine reduzierte Dosis auch nach der Hämodialyse beibehalten werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Dosis sollte bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) auf einmal täglich 5 mg reduziert werden, wenn die angegebene Dosis bei normaler Leberfunktion 5 mg zweimal täglich beträgt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation). Die Dosis sollte auf zweimal täglich 5 mg reduziert werden, wenn die angegebene Dosis bei normaler Leberfunktion 10 mg zweimal täglich beträgt. Tofacitinib darf bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) 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 ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Gegenanzeigen

Anwendungsgebiete A (aktive PsA) und B (mittelschwere bis schwere aktive CU)

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile*
- Aktive Tuberkulose, 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

Anwendungsgebiete A (aktive PsA) und B (mittelschwere bis schwere aktive CU)

Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen finden sich in der Fachinformation.“

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2017; 376(18): 1723-1736.
4. Sandborn WJ, Sands BE, Danese S, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S et al. Efficacy and safety of oral tofacitinib as maintenance therapy in patients with moderate to severe ulcerative colitis: results from a phase 3 randomised controlled trial. *J Crohns Colitis* 2017; 11(Suppl 1): S19-S20.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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.
6. European Medicines Agency. Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of ulcerative colitis [online]. 28.06.2018 [Zugriff: 19.11.2018]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-development-new-medicinal-products-treatment-ulcerative-colitis-revision-1_en.pdf.
7. Pfizer. XELJANZ 5 mg / 10 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 07.2018 [Zugriff: 29.08.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
8. Statistisches Bundesamt. Statistisches Jahrbuch 2018: Bevölkerung, Familien, Lebensformen [online]. 31.12.2015 [Zugriff: 11.01.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/StatistischesJahrbuch/Bevoelkerung.pdf?__blob=publicationFile.
9. Stallmach A, Häuser W, L'Hoest H, Marschall U. Die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa: Herausforderungen an die Versorgung. In: Repschläger U, Schulte C, Osterkamp N (Ed). *Gesundheitswesen aktuell* 2012. Berlin: Barmer GEK; 2012. S. 286-309.
10. Häckl D, Beier D, Jacob J, Kisser A. Epidemiology and treatment of ulcerative colitis in Germany: final report. Leipzig: WIG2; 2018.

11. 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: 7. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie: Populationen und Patienten; Epidemiologie als Brücke in eine gesunde Zukunft; 26.-29.09.2012; Regensburg, Deutschland. Universität Regensburg; 2012.
12. 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): 1325-1335.
13. 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 [online]. 20.07.2015. URL: http://www.pmvforschungsgruppe.de/pdf/02_forschung/a_ergebnis_mccu.pdf.
14. Grandt D, Schubert I (Ed). Barmer GEK Arzneimittelreport 2016: Analysen zur Arzneimitteltherapie und Arzneimitteltherapiesicherheit. Siegburg: Asgard-Verlag; 2016. (Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse; Band 39).
15. Kaufmännische Krankenkasse. KKH-Versicherte mit CED-chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa /ICD-Schlüssel K51 und Morbus Crohn/ICD-Schlüssel K50) in den einzelnen Ländern [online]. 31.12.2015 [Zugriff: 09.02.2018]. URL: <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>.
16. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. 07.2017 [Zugriff: 15.01.2018]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juli_2017.pdf.
17. Kucharzik T, Dignass AU, Atreya R, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K et al. Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) [online]. 05.2018 [Zugriff: 18.06.2018]. URL: <https://www.dgvs.de/wissen-kompakt/leitlinien/leitlinien-der-dgvs/colitis-ulcerosa/>.
18. AbbVie. Humira 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, Humira 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen: Fachinformation [online]. 07.2018 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
19. MSD. REMICADE 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 04.2018 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
20. Takeda. ENTYVIO 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 05.2018 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

21. MSD. Simponi 50 mg Injektionslösung; vorgefüllter Injektor/Fertigspritze: Fachinformation [online]. 07.2018 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
22. Pfizer. A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of oral CP-690,550 as an induction therapy in subjects with moderate to severe ulcerative colitis: study A3921094; clinical protocol [unveröffentlicht]. 2011.
23. Pfizer. A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of oral CP-690,550 as an induction therapy in subjects with moderate to severe ulcerative colitis: study A3921095; clinical protocol [unveröffentlicht]. 2011.
24. Pfizer. A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of oral CP-690,550 as a maintenance therapy in subjects with ulcerative colitis: study A3921096; clinical protocol [unveröffentlicht]. 2011.
25. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2013 [online]. 05.11.2014 [Zugriff: 04.05.2017]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile.
26. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 10.09.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vedolizumab: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-23 [online]. 13.10.2014 [Zugriff: 16.10.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 247). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-23_Vedolizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
28. 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): 1771-1780.
29. 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): 1861-1870.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. In der vorliegenden besonderen Bewertungssituation – der pU legt selbst keine Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vor – wurde auf die Einbindung externer Sachverständiger verzichtet.

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Anonym, Deutsche Morbus Crohn / Colitis ulcerosa Vereinigung e. V.	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

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

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

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

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

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

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

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

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

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

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

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