

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Filgotinib (Jyseleca[®])

Galapagos Biopharma Germany GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 01.12.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel.....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	16
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	20
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	23

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	20
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	21

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CrCl	Kreatinin-Clearance (Creatinine-Clearance)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CU	Colitis ulcerosa
DMARD	Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Disease-modifying Anti-rheumatic Drug)
EBS	Endoskopie / rektale Blutungs-/Stuhlhäufigkeit
EQ-5D	Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen (European Quality of Life 5 Dimensions)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, deutsche Version (International Classification of Diseases and related Health problems, 10. Revision, German Modifikation)
ID	Identifikator
JAK	Januskinase
KI	Konfidenzintervall
LSMD	Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate (Least Squares Mean Difference)
MCS	Mayo Clinic Score
MTX	Methotrexat
PZN	Pharmazentralnummer
RD	Risikodifferenz
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Galapagos Biopharma Germany GmbH
Anschrift:	Theresienhöhe 30 c/o Youco24 Corporate Services GmbH 80339 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Gilead Sciences Ireland UC
Anschrift:	Carrigtohill County Cork, T45 DP77 Irland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Filgotinib
Handelsname:	Jyseleca®
ATC-Code:	L04AA45
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	43597
Pharmazentralnummer (PZN)	16731438 (100 mg, 30 Filmtabletten) 16731444 (100 mg, 90 Filmtabletten) 16731450 (200 mg, 30 Filmtabletten) 16731467 (200 mg, 90 Filmtabletten)
ICD-10-GM-Code	K51 (K51.0, K51.2, K51.3, K51.4, K51.5, K51.8, K51.9)
Alpha-ID	I115935, I5655, I5658, I115712, I5654, I5657, I115936, I5653, I5656, I5661, I5660, I5659, I5664, I79220, I21559, I21557, I5663, I21558, I5666, I5662, I74949, I115704, I115937, I5665, I115939, I115938, I26048, I26043, I26045, I70691, I26047, I26042, I26044, I26046, I119440, I90477
ASK: Arzneimittelkatalog; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, deutsche Version; ID: Identifikator; PZN: Pharmazentralnummer	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Jyseleca ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben.	12.11.2021	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Jyseleca ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Jyseleca kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) angewendet werden.	24.09.2020
DMARDs: Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; MTX: Methotrexat	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Jyseleca ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben.	<p>Teilpopulation a): Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Filgotinib ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ein TNF-α-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab <p>Teilpopulation b): Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf ein Biologikum (TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor), unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben. Die zVT für Filgotinib ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vedolizumab oder Tofacitinib oder ein TNF-α-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Ustekinumab, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren. CU: Colitis ulcerosa; TNF- α : Tumornekrosefaktor-alpha; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Ein Beratungsgespräch zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ hat am 08. Oktober 2020 virtuell mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) stattgefunden (Beratungsanforderung 2020-B-222).

Als Ergebnis der Beratung wurde die zVT für das Anwendungsgebiet von Filgotinib, auf das sich dieses Dokument bezieht, bestimmt.

Gemäß der Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) durch den G-BA vom 17. Juni 2021 wurde sowohl für die Teilpopulation a) als auch für die Teilpopulation b) der monoklonale Antikörper Ustekinumab als zVT ergänzt. Dies entspricht auch den aktuellen Leitlinien, da der Interleukin 12/23-Inhibitor bereits in die aktualisierte S3-Leitlinie der Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten aufgenommen wurde.

Der pharmazeutische Unternehmer schließt sich den Ausführungen des G-BA an, mit denen die Bestimmung der zVT anhand der vier Kriterien gemäß 5. Kapitel, § 6 Absatz 3 der Verfahrensordnung des G-BA, ausgehend vom geplanten Anwendungsgebiet von Filgotinib, vom G-BA begründet wurde.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Beantwortung der Fragestellung zur Bewertung des Zusatznutzens von Filgotinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis Ulcerosa (CU), umfasst zwei Teilpopulationen: Patienten, die auf eine konventionelle Therapie (Teilpopulation a) oder auf ein Biologikum (Teilpopulation b) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Filgotinib wurden für keine der beiden Teilpopulationen a) und b) relevante direkt vergleichende Studien identifiziert. Die Durchführung eines indirekten Vergleichs gegenüber einer der benannten zVT (Adalimumab, Infliximab, Golimumab, Vedolizumab, Ustekinumab oder Tofacitinib) war aufgrund der unterschiedlichen Studiendauer, der Patientenpopulation und/oder des unterschiedlichen Rerandomisierungsschemas nicht möglich.

Daher wird für die Teilpopulationen a) und b) **kein Zusatznutzen beansprucht**.

Die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, placebokontrollierten kombinierten Phase-IIb/III-Studie SELECTION werden dennoch aufgrund der klinischen Relevanz dargestellt.

Ergebnisse zur Morbidität – Klinische Remission

In der Studie SELECTION zeigten sich bereits zu Woche 10 für die beiden Endpunkte Mayo Clinic Score (MCS) Remission und Endoskopie / rektale Blutungs-/Stuhlhäufigkeit (EBS) Remission sowohl in Kohorte A statistisch signifikante Effekte von Filgotinib 200 mg gegenüber Placebo RD [95%-KI], p-Wert: MCS Remission: 12,1% [3,8%; 20,4%], 0,0053; EBS Remission: 10,8% [2,1%; 19,5%], 0,0157) als auch in Kohorte B (RD [95%-KI], p-Wert: MCS Remission: 5,3% [-0,1%; 10,7%], 0,0393; EBS Remission: 7,2% [1,6%; 12,8%], 0,0103).

In der Erhaltungsstudie zeigte sich für beide Dosierungen von Filgotinib eine deutlich erhöhte Responderrate gegenüber den jeweiligen Placebo-Armen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für Filgotinib 200 mg waren die Raten für alle drei Endpunkte MCS Remission, EBS Remission sowie 6-Monate kortikosteroidfreie EBS Remission statistisch signifikant höher als die des vergleichenden Placebo-Arms. Mittels der Risikodifferenzen wurde unter Behandlung mit Filgotinib 200 mg eine erhöhte Chance von 25,5%, 26,0% bzw. 20,8% auf eine entsprechende Remission im Vergleich zur Behandlung mit Placebo geschätzt.

Der Behandlungseffekt von Filgotinib 100 mg war für die Endpunkte MCS Remission und 6-Monate kortikosteroidfreie EBS Remission im Vergleich zu Placebo nicht signifikant, aber es zeigten sich numerische Unterschiede. Unter Filgotinib 100 mg erreichten statistisch signifikant mehr Patienten den Endpunkt EBS Remission. Die Risikodifferenz zeigt unter Behandlung mit Filgotinib 100 mg eine um 10,4% höhere Chance auf eine EBS Remission im Vergleich zur Behandlung mit Placebo.

Ergebnisse zur Morbidität – Patientenberichtete Symptomatik

Die Ergebnisse der Symptomatik, die anhand der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen (EQ-5D) gemessen wurden, zeigten zu Woche 10 in beiden Kohorten sowohl für Filgotinib 200 mg als auch für Filgotinib 100 mg einen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber Placebo.

In der Erhaltungsstudie konnten für den Endpunkt patientenberichtete Symptomatik anhand des EQ-5D VAS unter Behandlung mit Filgotinib 200 mg statistisch signifikante Vorteile gegenüber Placebo beobachtet werden. So zeigte sich sowohl unter Behandlung mit Filgotinib 200 mg gegenüber Placebo sowohl zu Woche 26 als auch zu Woche 58 im (LS-) Mittel statistisch signifikante Vorteile gegenüber den Baselinewerten (Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate [LSMD] [95%-KI], p-Wert: 5 [2; 9], 0,0026 bzw. 5 [2; 9], 0,0030). Unter Behandlung mit Filgotinib 100 mg zeigten sich zu Woche 26 und zu Woche 58 numerische Vorteile gegenüber Placebo, die aber nicht statistisch signifikant waren.

Ergebnisse zu Unerwünschten Ereignissen

Gesamtraten bis Woche 10

Unter Behandlung mit Filgotinib 200 mg und Placebo traten in Kohorte A jeweils bei 42% der Patienten unerwünschte Ereignisse (UE) auf, unter Behandlung mit Filgotinib 100 mg bei 44% der Patienten. In Kohorte B wurden unter der Behandlung mit Filgotinib 200 mg bei 65% der Patienten UE beobachtet, unter Behandlung mit Filgotinib 100 mg bei 57% der Patienten und unter Placebo bei 70% der Patienten. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden unter Behandlung mit Filgotinib 200 mg in Kohorte A bei 1% der Patienten beobachtet, unter Behandlung mit Filgotinib 100 mg bei 5% der Patienten und unter Behandlung mit Placebo bei 3% der Patienten. In Kohorte B wurden SUE unter Behandlung mit Filgotinib 200 mg bei 7% der Patienten beobachtet, unter Behandlung mit Filgotinib 100 mg bei 5% der Patienten und unter Behandlung mit Placebo bei 6% der Patienten. In Kohorte A traten UE vom Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3 im Behandlungsarm Filgotinib 200 mg bei 2% der Patienten auf, in den anderen beiden Behandlungsarmen bei jeweils 8% der Patienten. In Kohorte B traten UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 im Behandlungsarm Filgotinib 200 mg bei 12% der Patienten auf, in den anderen beiden Behandlungsarmen bei 9% (Filgotinib

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

100 mg) bzw. 14% (Placebo). Bei Patienten in Kohorte A erfolgten Therapieabbrüche aufgrund von UE in den Behandlungsarmen Filgotinib 200 mg und 100 mg bei jeweils 2% der Patienten, unter Behandlung mit Placebo bei 3% der Patienten. In Kohorte B erfolgten Therapieabbrüche aufgrund von UE in den Behandlungsarmen Filgotinib 200 mg und Placebo bei jeweils 7% der Patienten, unter Behandlung mit Filgotinib 100 mg bei 5% der Patienten. Todesfälle aufgrund von UE wurden weder in Kohorte A noch in Kohorte B beobachtet. Insgesamt zeigen sich sowohl in Kohorte A als auch in Kohorte B keine wesentlichen und auffälligen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Gesamtraten bis Woche 58

Bei den Gesamtraten der UE von Woche 10 bis Woche 58 zeigten sich ebenfalls keine auffälligen Behandlungsunterschiede zwischen den verschiedenen Behandlungsarmen. Die Raten im Filgotinib 200-Arm sind zwar etwas höher als im entsprechenden Placebo-Arm, aber verglichen mit dem dritten Placebo-Arm (Patienten, die auch in der Induktionsphase Placebo erhielten) zeigten sich kaum Unterschiede. Die etwas höhere Rate bei SUE (5%) unter Behandlung mit Filgotinib 200 mg im Vergleich zum entsprechenden Placebo-Arm (0%) ist nur schwer als Behandlungseffekt interpretierbar, da die Anteile in den anderen Behandlungsarmen nahezu gleich oder höher (5% bis 8%) sind als im Filgotinib 200-Arm.

In der Gesamtbetrachtung wird davon ausgegangen, dass das Auftreten der UE unabhängig von der Behandlung mit Filgotinib erfolgt.

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

In beiden Kohorten der Induktionsstudie und in der Erhaltungsstudie der SELECTION waren die Raten der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse niedrig. Es zeigten sich, abgesehen von leicht erhöhten Infektionsraten, keine relevanten Unterschiede.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Teilpopulation a): Patienten, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.	nein
	Teilpopulation b): Patienten, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.	nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“ (Zusatznutzen nicht belegt).		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Da zur Beurteilung des Nutzens und des Zusatznutzens von Filgotinib gegenüber der zVT keine direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie vorliegt und ein entsprechender indirekter Vergleich nicht möglich ist, entfällt die Beschreibung des Zusatznutzens.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation für die Behandlung mit Filgotinib sind erwachsene Patienten mit einer mittelschweren bis schweren aktiven CU, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einer konventionellen Therapie oder einem Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben. Die Zielpopulation umfasst somit Patienten, die trotz einer vorangegangenen Behandlung das Therapieziel klinische Remission oder niedrige Krankheitsaktivität noch nicht erreicht haben. Aus der Gesamtpopulation des Anwendungsgebietes ergeben sich gemäß Beratungsgespräch mit dem G-BA vom 08. Oktober 2020 zwei Teilpopulationen.

Patienten, die auf eine konventionelle Therapie (Teilpopulation a) oder auf ein Biologikum (Teilpopulation b) unzureichend angesprochen haben oder nicht mehr ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

Filgotinib wird als Monotherapie angewendet.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die CU ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung, deren Verlauf nicht vorhersagbar ist und schubweise oder kontinuierlich progredient verläuft. Die Patienten sind über Jahrzehnte hinweg physisch und psychisch stark belastet, insbesondere durch den unvorhersehbaren Verlauf der Erkrankung, der durch Schübe und Phasen der Remission gekennzeichnet sein kann. Die kontinuierliche Schleimhautentzündung des Kolons kann dabei Rektum und Kolon in unterschiedlichem Ausmaß betreffen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das schnelle Erreichen einer klinischen Remission und die Bewahrung einer langfristigen steroidfreien klinischen und endoskopischen Remission ist das Behandlungsziel für alle Patienten mit CU. Trotz der Fortschritte in der CU-Therapie gibt es viele Patienten, die diese Therapieziele nicht erreichen und es besteht aufgrund der hohen Rate an unzureichendem oder fehlendem Ansprechen auf CU-Medikamente ein hoher medizinischer Bedarf. Zudem kann bei Patienten mit primärem oder sekundärem Therapieversagen auf TNF- α -Inhibitoren ein Wechsel zu einem Biologikum mit einem anderen Wirkmechanismus oder zu einem Arzneimittel aus einer anderen Substanzklasse sinnvoll sein.

Der orale, präferenzielle Januskinase (JAK)1-Inhibitor Filgotinib deckt den bestehenden Bedarf und erweitert die Substanzklasse der JAK-Inhibitoren um eine solche Option zum Erreichen einer steroidfreien Remission. Filgotinib wird oral angewendet und hat einen schnellen Wirkungseintritt. Die Geschwindigkeit des Wirkungseintritts ist bei Patienten mit CU mit hoher Krankheitsaktivität ein wichtiges Kriterium für die Therapieauswahl. Filgotinib wird als Monotherapie angewendet und hat ein geringes Arzneimittelinteraktionspotenzial. Ein Monitoring auf die Entwicklung von Anti-Drug-Antikörpern ist im Unterschied zu Biologika nicht erforderlich.

Die Deckung des medizinischen Bedarfs durch Filgotinib wird durch die Ergebnisse zur niedrigen Krankheitsaktivität und/oder klinischen Remission in der SELECTION-Studie bestätigt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	<u>Teilpopulation a)</u> Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation aufweisen.	4.892–10.539
	<u>Teilpopulation b)</u> Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor), unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.	4.892–10.539
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. CU: Colitis ulcerosa; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; TNF- α : Tumornekrosefaktor-alpha		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A				
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

Nicht zutreffen, da für die Teilpopulationen a) und b) *kein Zusatznutzen beansprucht* wird.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Teilpopulation a): Patienten, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben.	Induktionsjahr 15.053,34 €
	Teilpopulation b): Patienten, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben.	Folgejahre 15.053,34 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in

Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU	Tofacitinib	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa	Induktionsjahr 14.730,03 €
				Folgejahre 12.858,93 €
A	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU	Adalimumab ^b	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa	Induktionsjahr 13.142,95 €
				Folgejahre 11.390,56 € (22.781,11 €)
A	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU	Golimumab	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa	Induktionsjahr 15.224,04 €
				Folgejahre 11.283,61 €
A	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU	Infliximab	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa	Induktionsjahr <u>Schema 1 [i.v.]</u> 20.987,86 € <u>Schema 2 [i.v.+s.c.]</u> 18.869,44 €
				Folgejahre <u>Schema 1 [i.v.]</u> 17.690,60 € <u>Schema 2 [s.c.]</u> 16.832,79 €
A	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU	Ustekinumab ^b	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa	Induktionsjahr 34.945,71 €
				Folgejahre 24.920,70 € (34.888,98 €)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU	Vedolizumab ^b	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa	Induktionsjahr <u>Schema 1 [i.v.+s.c.]</u> 19.113,96 € <u>Schema 2 [i.v.]</u> 19.565,60 €
				Folgejahre <u>Schema 1 [s.c.]</u> 15.407,77 € <u>Schema 2 [i.v.]</u> 17.119,90 € (31.794,10 €)
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Erhaltungsdosis und die Dosisescalation sind als Spanne dargestellt. Die Kosten für die Dosisescalation in der Erhaltungstherapie sind bei Adalimumab, Ustekinumab und Vedolizumab in Klammern dargestellt.</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Filgotinib sind in der Produktinformation sowie dem Risk-Management-Plan beschrieben.

Die Behandlung mit Filgotinib sollte durch einen Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis oder der Colitis ulcerosa hat.

Die empfohlene Dosis für eine Induktionsbehandlung und Erhaltungstherapie beträgt 200 mg Filgotinib einmal täglich. Bei Patienten mit Colitis ulcerosa bis zu einem Alter von 75 Jahren wird keine Dosisanpassung empfohlen. Filgotinib wird bei Patienten ab einem Alter von 75 Jahren nicht empfohlen, da keine Daten zu dieser Altersgruppe vorliegen. Wenn ein Patient eine schwerwiegende Infektion entwickelt, sollte die Behandlung unterbrochen werden, bis die Infektion unter Kontrolle ist (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin Clearance [CrCl] 15 bis < 60 ml/min) wird eine Dosis von 100 mg Filgotinib einmal täglich empfohlen.

Gegenanzeigen:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.
- Aktive Tuberkulose oder aktive schwere Infektionen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).