

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Vedolizumab (Entyvio[®])

Takeda GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 10.07.2014

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis..... | 4 |
| 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..... | 9 |
| 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen | 11 |
| 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht..... | 24 |
| 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 28 |
| 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 30 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen | 6 |
| Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens..... | 6 |
| Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels | 7 |
| Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel | 7 |
| Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 8 |
| Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 9 |
| Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 9 |
| Tabelle 1-8: Colitis ulcerosa, Anti-TNF- α -naive Patienten: Ergebnisse zum Nutzen und Zusatznutzen von VDZ | 12 |
| Tabelle 1-9: Colitis ulcerosa, Anti-TNF- α -Versager: Ergebnisse zum Nutzen und Zusatznutzen von VDZ | 14 |
| Tabelle 1-10: Morbus Crohn, Anti-TNF- α -naive Patienten: Ergebnisse zum Nutzen von VDZ..... | 16 |
| Tabelle 1-11: Morbus Crohn, Anti-TNF- α -Versager: Ergebnisse zum Nutzen von VDZ | 18 |
| Tabelle 1-12: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 19 |
| Tabelle 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 27 |
| Tabelle 1-14: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 27 |
| Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) | 28 |
| Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)..... | 28 |
| Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 29 |
| Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)..... | 29 |
| Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 30 |

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| 5-ASA | 5-Aminosalizylsäure/ 5-Aminosalizylat |
| ADA | Adalimumab |
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| AZA | Azathioprin |
| CDAI | Crohn's Disease Activity Index |
| CED | Chronisch-entzündliche Darmerkrankung(en) |
| CU | Colitis ulcerosa |
| EQ-5D | EuroQol-5 Dimensions |
| EU | Europäische Union |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| HR | Hazard Ratio |
| IBDQ | Inflammatory Bowel Disease Questionnaire |
| i.d.R. | In der Regel |
| IFX | Infliximab |
| IQWiG | Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen |
| KI | Konfidenzintervall |
| MC | Morbus Crohn |
| MTX | Methotrexat |
| n.b. | Nicht berechenbar |
| NNT | Number Needed to Treat |
| PCB | Placebo |
| RCT | Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial) |
| RR | Relatives Risiko |
| SF-36 | Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey |
| SUE | Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |
| TNF- α | Tumornekrosefaktor-alpha |
| u.a. | Unter anderem |
| UE | Unerwünschtes Ereignis |
| VerfO | Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses |
| VDZ | Vedolizumab |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--------------------------------|
| vs. | Versus |
| z. B. | Zum Beispiel |
| 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.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) 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: | Takeda GmbH |
| Anschrift: | Byk-Gulden-Str. 2 78467 Konstanz |

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

| | |
|------------------|--|
| Name: | Dr. Gundula Schneidewind |
| Position: | Leiterin Market Access |
| Adresse: | Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG Jägerstr. 27 10117 Berlin |
| Telefon: | +49 (0)30 206277-260 +49 (0)152 54941494 |
| Fax: | +49 (0)30 206277-9260 |
| E-Mail: | Gundula.Schneidewind@takeda.com |

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

| | |
|--|--|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | Takeda Pharma A/S |
| Anschrift: | Dybendal Alle 10 2630 Taastrup Dänemark |

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 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|---------------------|-------------|
| Wirkstoff: | Vedolizumab |
| Handelsname: | Entyvio® |
| ATC-Code: | L04AA33 |

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Vedolizumab (VDZ) ist ein humanisierter monoklonaler Immunglobulin G1 (IgG1)-Antikörper zur intravenösen Applikation und der erste in Deutschland für die Behandlung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen (CED) zugelassene Vertreter der sogenannten Integrin-Antagonisten. Die bisher für CED zugelassenen Therapieoptionen wirken unspezifisch auf zugrundeliegende Entzündungsprozesse oder mittels einer systemischen Immunsuppression. VDZ wirkt hingegen zielgerichtet am Ort des Entzündungsprozesses, dem Darm, indem es hochspezifisch an das aus α_4 -Integrin und β_7 -Integrin bestehende Heterodimer bindet und dadurch die über MA α CAM-1/ $\alpha_4\beta_7$ -vermittelte Adhäsion der Lymphozyten am Endothel unterbricht. Ohne diese Adhäsion können die Lymphozyten nicht mehr von der Blutbahn in das entzündete Gastrointestinalum migrieren, wodurch die ortsständige Entzündung abklingt und die Voraussetzung zu einer langfristigen Kontrolle der Erkrankung gegeben ist. Durch die hochselektive, auf das Gastrointestinalum gerichtete Immunsuppression kann VDZ ein verbessertes Risikoprofil bei vergleichbarer oder verbesserter Wirksamkeit bieten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im klinischen Studienprogramm für VDZ wurde keine systemische Immunsuppression beobachtet, wie es bei anderen für CED eingesetzten Medikamenten (z. B. Glukokortikoide, Thiopurine, TNF- α -Inhibitoren) der Fall ist. Während im Placebovergleich nach einer oralen Impfung (Cholera-Vakzine, deren Wirksamkeit auf die Darmimmunität angewiesen ist) nur ein geringerer Impftiter erreicht werden konnte, wurde nach Hepatitis-Impfung (die auf systemische Immunität angewiesen ist) eine identische Impfantwort erreicht.

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 1-5 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 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier ^a |
|---|-------------------------------|-----------------------------------|
| Colitis ulcerosa Entyvio ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen. | 22. Mai 2014 (EU) | A |
| Morbus Crohn Entyvio ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen. | 22. Mai 2014 (EU) | B |
| a: Angabe „A“ bis „Z“. | | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 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)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|---|-------------------------------|
| Kein weiteres Anwendungsgebiet. | |

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 1-7 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 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie |
|------------------------|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Colitis ulcerosa, Anti-TNF- α -naive Patienten | TNF- α -Inhibitoren Infliximab, Adalimumab |
| A | Colitis ulcerosa, Anti-TNF- α -Versager | TNF- α -Inhibitoren Infliximab, Adalimumab |
| B | Morbus Crohn, Anti-TNF- α -naive Patienten | TNF- α -Inhibitoren Infliximab, Adalimumab |
| B | Morbus Crohn, Anti-TNF- α -Versager | TNF- α -Inhibitoren Infliximab, Adalimumab |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für VDZ für die beiden zugelassenen Anwendungsgebiete Colitis ulcerosa (CU) und Morbus Crohn (MC) gleichermaßen wie folgt bestimmt:

- Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt (Anti-TNF- α -naive Patienten): Ein TNF- α -Inhibitor (Adalimumab (ADA) oder Infliximab (IFX))

Dieser Festlegung liegt zugrunde, dass für Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, eine patientenindividuelle suffiziente Therapie vorausgesetzt wird.

- Bei Patienten, die auf einen TNF- α -Inhibitor unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen (Anti-TNF- α -Versager): Ein TNF- α -Inhibitor (ADA oder IFX)

Der G-BA hat diese zVT ebenfalls für die Anti-TNF- α -Versager festgelegt, da bei Versagen der Therapie mit einem TNF- α -Inhibitor ein Wechsel auf einen anderen TNF- α -Inhibitor oder eine Dosisanpassung möglich sind.

Die Anwendungsgebiete der TNF- α -Inhibitoren setzen voraus, dass die Patienten auf einen vollständigen und adäquaten Therapiezyklus mit einem Glukokortikoid und/oder einem Immunsuppressivum (konventionelle Therapie) nicht angesprochen oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien hatten.

Die Wirkstoffe ADA und IFX wurden jeweils für die benannten Patientenpopulationen in den beiden zugelassenen Anwendungsgebieten als gleichermaßen zweckmäßig für die Nutzenbewertung von VDZ ausgewiesen.

Takeda schließt sich der Festlegung der zVT durch den G-BA an.

Im vorliegenden Dossier wird der Nachweis des Zusatznutzens von VDZ in beiden zugelassenen Anwendungsgebieten sowohl für die Anti-TNF- α -naiven Patienten als auch für die Anti-TNF- α -Versager gegenüber ADA als zVT geführt.

Diese Konkretisierung der vom G-BA zur Auswahl gestellten TNF- α -Inhibitoren berücksichtigt vornehmlich die Tatsache, dass ADA im Versorgungsalltag gegenüber IFX als bevorzugter TNF- α -Inhibitor eingesetzt wird. Zudem zeigt die Verordnungsentwicklung für ADA einen Anstieg in den von Gastroenterologen vorgenommenen Verordnungen, während diese für IFX abgenommen haben. Weiterhin wird die Auswahl von ADA gegenüber IFX durch die breitere Evidenzlage, insbesondere in Bezug auf die mit TNF- α -Inhibitoren vorbehandelten Patienten, gestärkt.

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)

Colitis ulcerosa

Der Nutzen von VDZ bei CU wurde in der Studie C13006 (GEMINI I) gegenüber Placebo (PCB) demonstriert. Die Studiendaten wurden für diese Nutzenbewertung, der G-BA-Beratung folgend, *post-hoc* für Anti-TNF- α -naive Patienten und Anti-TNF- α -Versager ausgewertet.

Es liegen keine direkt vergleichenden randomisierten kontrollierten Studien (RCT) mit VDZ oder der zVT in der Indikation CU vor, jedoch mehrere Studien mit ADA (ULTRA 1 und 2, M10-447), die für einen indirekten Vergleich nach Bucher über den Brückenkomparator PCB geeignet waren und für den Nachweis des Zusatznutzens von VDZ herangezogen wurden.

Colitis ulcerosa, Teilpopulation 1: Anti-TNF- α -naive Patienten

Unter VDZ wurden Remissionsraten bis 40,8 % (Induktion) und 61,1 % (Erhaltung) nachgewiesen. Die Number needed to treat (NNT) für klinische Remission nach Mayo-Gesamt-Score beträgt für VDZ 6,1 (Induktion) bzw. 3,7 (Erhaltung). Unter VDZ erreichten 35,9 % der Patienten eine glukokortikoidfreie Remission, wobei die Glukokortikoide bereits 180 Tage vor Studienende abgesetzt wurden.

Ein Ansprechen erreichten bis zu 62,3 % (Induktion) und 68,1 % (Erhaltung) der Patienten unter VDZ, Mukosaheilung wurde bei 49,2 % (Induktion) und 59,7 % (Erhaltung) erzielt. Zudem wurden für VDZ bzgl. der patientenrelevanten Endpunkte Rektale Blutung, Stuhlfrequenz und Lebensqualität (SF-36, EQ-5D und IBDQ) signifikante Vorteile gegenüber PCB gezeigt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Colitis ulcerosa, Anti-TNF- α -naive Patienten: Ergebnisse zum Nutzen und Zusatznutzen von VDZ

| Endpunkt | Induktionsbehandlung ⁺ (Woche 6) C13006 | | Erhaltungstherapie ⁺⁺ (Woche 52) C13006 | |
|--|---|-------------------------------|---|-------------------------------|
| | VDZ vs. PCB [%] (RR [95 %-KI]) | VDZ vs. ADA (RR [95 %-KI]) | VDZ vs. PCB [%] (RR [95 %-KI]) | VDZ vs. ADA (RR [95 %-KI]) |
| Klinische Remission (Mayo-Gesamt-Score) | 23,1 vs. 6,6 (3,51 [1,42; 8,66]) | 2,09 [0,75; 5,79] | 45,8 vs. 19,0 (2,41 [1,43; 4,06]) | 0,95 [0,45; 2,00] |
| Klinische Remission (partieller Mayo Score) | 40,8 vs. 13,2 (3,10 [1,68; 5,72]) | n.b. | 61,1 vs. 26,6 (2,30 [1,53; 3,46]) | n.b. |
| Anhaltende klinische Remission | | | 22,2 vs. 12,8 (1,76 [0,85; 3,62]) | 1,02 [0,35; 2,97] |
| Glukokortikoidfreie Remission | | | 35,9 vs. 18,6 (1,93 [0,91; 4,10]) | 0,59 [0,17; 2,00] |
| Glukokortikoidfreie Remission für 90 Tage | | | 35,9 vs. 18,6 (1,93 [0,91; 4,10]) | 0,87 [0,26; 2,98] |
| Glukokortikoidfreie Remission für 180 Tage | | | 35,9 vs. 16,3 (2,21 [0,99; 4,89]) | n.b. |
| Klinisches Ansprechen (Mayo-Gesamt-Score) | 53,1 vs. 26,3 (2,02 [1,34; 3,04]) | 1,49 [0,97; 2,31] | 68,1 vs. 26,6 (2,56 [1,72; 3,82]) | 1,21 [0,71; 2,06] |
| Klinisches Ansprechen (partieller Mayo Score) | 62,3 vs. 27,6 (2,25 [1,53; 3,32]) | n.b. | 68,1 vs. 30,4 (2,24 [1,55; 3,24]) | n.b. |
| Mukosaheilung (Mayo Subscore) | 49,2 vs. 25,0 (1,97 [1,29; 3,02]) | 1,47 [0,93; 2,32] | 59,7 vs. 24,1 (2,48 [1,61; 3,84]) | 1,07 [0,59; 1,93] |
| Endpunkt | Induktionsbehandlung ⁺ (Woche 0-6) | | Gesamtstudiendauer* (Woche 0-66) | |
| | VDZ vs. PCB [%] (RR [95 %-KI]) | VDZ vs. ADA (RR [95 %-KI]) | VDZ vs. PCB [%] (RR [95 %-KI]) | VDZ vs. ADA (RR [95 %-KI]) |
| UE | 38,4 vs. 38,2 (1,01 [0,74; 1,38]) | 0,99 [0,70; 1,41] | 73,8 vs. 78,1 (0,95 [0,85; 1,05]) | 0,79 [0,65; 0,96] |
| Schwere UE | 2,6 vs. 3,9 (0,65 [0,18; 2,32]) | 0,58 [0,14; 2,40] | 7,4 vs. 10,3 (0,72 [0,39; 1,33]) | n.b. |
| SUE | 2,8 vs. 10,5 (0,27 [0,11; 0,65]) | 0,49 [0,16; 1,46] | 9,1 vs. 16,8 (0,54 [0,33; 0,89]) | 0,61 [0,24; 1,55] |
| Therapieabbruch aufgrund UE | 1,3 vs. 3,9 (0,33 [0,08; 1,34]) | 0,28 [0,04; 1,86] | 5,2 vs. 13,5 (0,38 [0,21; 0,71]) | 0,15 [0,05; 0,49] |
| Diese Tabelle stellt keine vollständige Auflistung aller erhobenen und im Dossier dargestellten Endpunkte und deren Ergebnisse dar, sondern ist als zusammenfassender Auszug zu verstehen. RR: Relatives Risiko, KI: Konfidenzintervall, vs.: versus n.b.: nicht berechnet, da keine vergleichbaren Daten zu ADA vorlagen ⁺ ITT Population Induktion: Patienten der Kohorte 1, die doppelblind VDZ oder PCB erhalten hatten, Safety-Population Erhaltung: Alle Patienten (Kohorte 1 und 2), die mindestens eine Dosis VDZ oder PCB in Woche 0-6 erhalten hatten ⁺⁺ ITT Population Erhaltung: Patienten, die in Woche 6 unter VDZ ein klinisches Ansprechen gezeigt hatten und für die Erhaltungsphase randomisiert wurden *Safety Population Erhaltung: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis VDZ oder PCB in Woche 0-66 erhalten hatten. | | | | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der Zusatznutzen von VDZ vs. ADA bei Anti-TNF- α -naiven Patienten zeigte sich im indirekten Vergleich für die Induktions- und Erhaltungstherapie durch vergleichbare klinische Effektivität, bei geringerem Schaden.

- Unter VDZ ist die Rate der UE um 21 % vs. ADA reduziert (Gesamtstudiendauer).
- Die Rate der SUE ist unter VDZ um 51 % (Induktion) bzw. 39 % (Gesamtstudiendauer) reduziert.
- Die Therapieabbruchrate aufgrund UE ist unter VDZ gegenüber ADA um 72 % (Induktion) bzw. 85 % (Gesamtstudiendauer) reduziert.

Colitis ulcerosa, Teilpopulation 2: Anti-TNF- α -Versager

Unter VDZ wurden Remissionsraten bis zu 20,7 % (Induktion) und 44,2 % (Erhaltung) nachgewiesen. Die NNT für klinische Remission nach Mayo-Gesamt-Score beträgt für VDZ 15,2 (Induktion) und 3,1 (Erhaltung). Es erreichten 23,1 % der VDZ-Patienten eine glukokortikoidfreie Remission, und 19,2 % waren bereits 180 Tage vor Woche 52 glukokortikoidfrei.

Die Ansprechraten lagen unter VDZ bei bis zu 43,9 % (Induktion) und 48,8 % (Erhaltung) und Mukosaheilung trat bei 30,5 % (Induktion) und 41,9 % (Erhaltung) der Patienten ein. Zudem wurden bzgl. der patientenrelevanten Endpunkte Rektale Blutung, Stuhlfrequenz und Lebensqualität (SF-36 und IBDQ) signifikante Vorteile für VDZ vs. PCB gezeigt.

Der Zusatznutzen von VDZ begründet sich auf dem indirekten Vergleich vs. ADA und dem überzeugenden Sicherheitsprofil von VDZ vs. PCB:

- VDZ zeigte bei den Anti-TNF- α -Versagern in der Induktions- und der Erhaltungsphase eine vergleichbare klinische Wirksamkeit wie ADA bzgl. klinischer Remission und Ansprechen. Die Wahrscheinlichkeit einer Mukosaheilung war unter VDZ etwas größer als unter ADA (Faktor 1,38 in der Induktion, Faktor 1,72 in der Erhaltung).
- VDZ wies bei den Anti-TNF- α -Versagern ein überzeugendes Sicherheitsprofil auf: UE, schwere UE, SUE und Therapieabbrüche aufgrund UE lagen auf Placeboniveau.
- Bei vergleichbarer Wirksamkeit vs. ADA und dem vs. PCB gezeigten Sicherheitsprofil von VDZ besteht ein Zusatznutzen für Anti-TNF- α -Versager, für die aufgrund limitierter Therapieoptionen ein hoher therapeutischer Bedarf besteht.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Colitis ulcerosa, Anti-TNF- α -Versager: Ergebnisse zum Nutzen und Zusatznutzen von VDZ

| Endpunkt | Induktionsbehandlung ⁺ (Woche 6) C13006 | | Erhaltungstherapie ⁺⁺ (Woche 52) C13006 | |
|--|---|-------------------------------|---|--------------------------------------|
| | VDZ vs. PCB [%] (RR [95 %-KI]) | VDZ vs. ADA (RR [95 %-KI]) | VDZ vs. PCB [%] (RR [95 %-KI]) | VDZ vs. ADA (RR [95 %-KI]) |
| Klinische Remission (Mayo-Gesamt-Score) | 9,8 vs. 3,2 (3,07 [0,68; 13,97]) | 2,32 [0,39; 13,84] | 37,2 vs. 5,3 (7,07 [1,74; 28,78]) | 0,94 [0,14; 6,28] |
| Klinische Remission (partieller Mayo Score) | 20,7 vs. 12,7 (1,63 [0,75; 3,54]) | n.b. | 44,2 vs. 10,5 (4,20 [1,57; 11,25]) | n.b. |
| Anhaltende klinische Remission | | | 20,9 vs. 2,9 (7,95 [1,06; 59,92]) | 1,54 [0,08; 29,03] |
| Glukokortikoidfreie Remission | | | 23,1 vs. 4,3 (5,31 [0,69; 40,87]) | 0,94 [0,14; 6,28] |
| Glukokortikoidfreie Remission für 90 Tage | | | 23,1 vs. 4,3 (5,31 [0,69; 40,87]) | 2,16 [0,18; 25,29] |
| Glukokortikoidfreie Remission für 180 Tage | | | 19,2 vs. 0,0 (9,75 [0,57; 167,18]) | n.b. |
| Klinisches Ansprechen (Mayo-Gesamt-Score) | 39,0 vs. 20,6 (1,89 [1,09; 3,29]) | 2,16 [0,18; 25,29] | 48,8 vs. 15,8 (3,09 [1,40; 6,85]) | 0,67 [0,23; 1,92] |
| Klinisches Ansprechen (partieller Mayo Score) | 43,9 vs. 31,7 (1,38 [0,89; 2,14]) | n.b. | 46,5 vs. 18,4 (2,52 [1,20; 5,30]) | n.b. |
| Mukosaheilung (Mayo Subscore) | 30,5 vs. 20,6 (1,48 [0,82; 2,65]) | 1,38 [0,66; 2,89] | 41,9 vs. 7,9 (5,30 [1,69; 16,61]) | 1,72 [0,43; 6,80] |
| Endpunkt | Induktionsbehandlung ⁺ (Woche 0-6) | | Gesamtstudiendauer* (Woche 0-66)* | |
| | VDZ vs. PCB [%] (RR [95 %-KI]) | VDZ vs. ADA (RR [95 %-KI]) | VDZ vs. PCB [%] (RR [95 %-KI]) | VDZ vs. PCB [%] (RR [95 %-KI]) |
| UE | 53,9 vs. 61,9 (0,87 [0,70; 1,09]) | n.b. | 87,6 vs. 86,1 (1,02 [0,93; 1,11]) | n.b. |
| Schwere UE | 3,9 vs. 6,3 (0,62 [0,21; 1,87]) | n.b. | 14,3 vs. 13,9 (1,03 [0,58; 1,82]) | n.b. |
| SUE | 3,9 vs. 4,8 (0,83 [0,24; 2,85]) | n.b. | 16,5 vs. 11,9 (1,39 [0,77; 2,53]) | n.b. |
| Therapieabbruch aufgrund UE | 1,0 vs. 3,2 (0,31 [0,05; 1,82]) | n.b. | 6,4 vs. 10,9 (0,59 [0,28; 1,21]) | n.b. |

Diese Tabelle stellt keine vollständige Auflistung aller erhobenen und im Dossier dargestellten Endpunkte und deren Ergebnisse dar, sondern ist als zusammenfassender Auszug zu verstehen. Ein indirekter Vergleich konnte für die Sicherheitsendpunkte nicht berechnet werden, da für die Studie ULTRA 2 die Sicherheitsdaten nicht separat für diese Population berichtet wurden.

RR: Relatives Risiko, KI: Konfidenzintervall, vs.: versus

n.b.: nicht berechnet, da keine vergleichbaren Daten zu ADA vorlagen

⁺ ITT Population Induktion: Patienten der Kohorte 1, die doppelblind VDZ oder PCB erhalten hatten, Safety-Population

Erhaltung: Alle Patienten (Kohorte 1 und 2), die mindestens eine Dosis VDZ oder PCB in Woche 0-6 erhalten hatten

⁺⁺ ITT Population Erhaltung: Patienten, die in Woche 6 unter VDZ ein klinisches Ansprechen gezeigt hatten und für die Erhaltungphase randomisiert wurden

*Safety Population Erhaltung: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis VDZ oder PCB in Woche 0-66 erhalten hatten.

Colitis ulcerosa, beide Teilpopulationen:

Auch Patienten, die nach Woche 6 auf VDZ ansprachen, konnten langfristig eine Remission zu Woche 52 erreichen.

In der open-label Langzeitstudie C13008 bestätigte sich die langanhaltende Wirksamkeit von VDZ: Nach bis zu 2-jähriger VDZ-Gabe wiesen 87 % der C13006-Patienten noch eine inaktive Erkrankung auf (partieller Mayo Score ≤ 2). Eine Zunahme klinisch bedeutsamer UE wurde auch bei langfristiger Therapie nicht identifiziert.

3.326 Patienten erhielten ≥ 1 Dosis VDZ als Teil des klinischen Entwicklungsprogramms, wobei 906 Patienten länger als 2 Jahre VDZ erhalten hatten (davon 428 Patienten mit CU).

Morbus Crohn

Der Nutzen von VDZ bei der Indikation MC wurde in den Studien C13007 (GEMINI II) und C13011 (GEMINI III) gegenüber PCB gezeigt. Die Studiendaten wurden für diese Nutzenbewertung, der G-BA-Beratung folgend, *post-hoc* für die Anti-TNF- α -naiven Patienten und die Anti-TNF- α -Versager ausgewertet.

Es liegen keine direkt vergleichenden RCT mit VDZ oder der zVT in der Indikation MC vor. Aufgrund der krankheitsspezifischen Beeinflussung der Placebo-Rate beim MC und der geringeren Power der auf Teilpopulationen basierenden Re-Analyse der Studiendaten ist auch ein indirekter Vergleich nicht zielführend.

Die Darstellung des Zusatznutzens erfolgt daher anhand des Nutzens von VDZ in der Population der Anti-TNF- α -Versager, für die aufgrund limitierter weiterer Therapieoptionen ein hoher therapeutischer Bedarf besteht.

Morbus Crohn, Teilpopulation 1: Anti-TNF- α -naive Patienten

Bei Anti-TNF- α -naiven Patienten werden unter VDZ Remissionsraten bis zu 22,7 % (Induktion) und 51,5 % (Erhaltung) nachgewiesen. Eine glukokortikoidfreie Remission wurde bei 39,5 % der Patienten unter VDZ erreicht, wobei 36,8 % bereits 180 Tage vor Studienende glukokortikoidfrei waren.

Unter VDZ wurden Ansprechraten bis 40,3 % (Induktion) und 60,6 % (Erhaltung) gezeigt. Zudem wurden für VDZ bzgl. der patientenrelevanten Endpunkte Abdominale Schmerzen, Stuhlfrequenz und Lebensqualität (SF-36, EQ-5D und IBDQ) signifikante Vorteile gegenüber PCB gezeigt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Morbus Crohn, Anti-TNF- α -naive Patienten: Ergebnisse zum Nutzen von VDZ

| Endpunkt | Induktionstherapie ⁺ (Woche 6) C13007 + C13011 | Erhaltungstherapie ⁺⁺ (Woche 52) C13007 |
|---|--|---|
| | VDZ vs. PCB [%] (RR [95 %-KI]) | VDZ vs. PCB [%] (RR [95 %-KI]) |
| Klinische Remission (CDAI \leq 150) | 22,7 vs. 10,6 (2,15 [1,19; 3,88]) | 51,5 vs. 26,8 (1,93 [1,23; 3,02]) |
| Anhaltende klinische Remission | | 24,2 vs. 19,7 (1,23 [0,65; 2,32]) |
| Glukokortikoidfreie Remission | | 39,5 vs. 27,5 (1,44 [0,76; 2,72]) |
| Glukokortikoidfreie Remission für 90 Tage | | 36,8 vs. 27,5 (1,34 [0,70; 2,57]) |
| Glukokortikoidfreie Remission für 180 Tage | | 36,8 vs. 25,0 (1,47 [0,75; 2,91]) |
| (Verbessertes) Klinisches Ansprechen (CDAI - 100) | 40,3 vs. 27,6 (1,46 [1,03; 2,06]) | 60,6 vs. 38,0 (1,59 [1,12; 2,27]) |
| Endpunkt | Induktionstherapie ⁺ (Woche 0-6) C13007 + C13011 | Gesamtstudiendauer* (Woche 0-66) C13007 |
| | VDZ vs. PCB [%] (RR [95 %-KI]) | VDZ vs. PCB [%] (RR [95 %-KI]) |
| UE | 43,3 vs. 49,6 (0,87 [0,71; 1,08]) | 69,9 vs. 76,2 (1,05 [0,94; 1,17]) |
| Schwere UE | 4,1 vs. 3,3 (1,25 [0,43; 3,67]) | 14,7 vs. 10,9 (1,35 [0,79; 2,32]) |
| SUE | 6,1 vs. 4,1 (1,50 [0,59; 3,85]) | 23,7 vs. 11,6 (2,05 [1,25; 3,35]) |
| SUE (time-to-event Analyse) | | [HR] 16,7 vs. 15,5 (1,00 [0,43; 2,33]) |
| Therapieabbruch aufgrund UE | 2,3 vs. 2,4 (0,94 [0,26; 3,41]) | 11,5 vs. 7,5 (1,53 [0,80; 2,95]) |
| Therapieabbruch aufgrund UE (time-to-event-Analyse) | | [HR] 6,1 vs. 11,3 (0,60 [0,18; 2,08]) |
| Infektionen | 13,0 vs. 14,6 (0,89 [0,54; 1,46]) | 36,9 vs. 33,3 (1,11 [0,84; 1,46]) |
| <p>Diese Tabelle stellt keine vollständige Auflistung aller erhobenen und im Dossier dargestellten Endpunkte und deren Ergebnisse dar, sondern ist als zusammenfassender Auszug zu verstehen.</p> <p>CDAI: Crohn's Disease Activity Index</p> <p>HR: Hazard Ratio, RR: Relatives Risiko, KI: Konfidenzintervall, vs.: versus</p> <p>+ ITT Population Induktion: Patienten der Kohorte 1, die doppelblind VDZ oder PCB erhalten hatten, Safety-Population Erhaltung: Alle Patienten (Kohorte 1 und 2), die mindestens eine Dosis VDZ oder PCB in Woche 0-6 erhalten hatten</p> <p>++ ITT Population Erhaltung: Patienten, die in Woche 6 unter VDZ ein klinisches Ansprechen gezeigt hatten und für die Erhaltungsphase randomisiert wurden</p> <p>*Safety Population Erhaltung: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis VDZ oder PCB in Woche 0-66 erhalten hatten.</p> | | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Raten der UE, schwerer UE und Therapieabbrüche aufgrund UE unter VDZ ist mit PCB vergleichbar. Die time-to-event-Analyse der SUE und Abbrüche aufgrund UE zeigte, dass über die Behandlungszeit das Risiko hierfür vs. PCB nicht erhöht ist.

Morbus Crohn, Teilpopulation 2: Anti-TNF- α -Versager

In den Studien C13007 und C13011 bestand die Gruppe der Anti-TNF- α -Versager mehrheitlich aus Patienten, die nicht auf eine Therapie mit TNF- α -Inhibitoren angesprochen hatten (Primärversager) oder auf mehrere TNF- α -Inhibitoren versagten.

Bei den Anti-TNF- α -Versagern wurden unter VDZ Remissionsraten bis 13,3 % (Induktion) und 28 % (Erhaltung) erreicht. Glukokortikoidfreie Remission an Woche 52 erreichten 24,4 % der Patienten unter VDZ, und diese setzten bereits 180 Tage vorher die Glukokortikoide ab. Unter PCB gelang dies keinem Patienten. Ein Ansprechen auf VDZ (CDAI – 100) erreichten 33,1 % (Induktion) bzw. 29,3 % (Erhaltung).

Weiterhin wurden für VDZ bzgl. der patientenrelevanten Endpunkte Abdominale Schmerzen, Stuhlfrequenz, extraintestinale Manifestationen und Lebensqualität (SF-36 und IBDQ) signifikante Vorteile gegenüber PCB gezeigt.

Für VDZ zeigten sich auch bei den stark vortherapierten Anti-TNF- α -Versagern UE-Raten auf Placeboniveau. Die häufigen UE waren zumeist nicht-schwerwiegend und Therapieabbrüche aufgrund UE waren selten.

VDZ bietet für Anti-TNF- α -Versager mit MC einen Zusatznutzen, da für diese aufgrund limitierter weiterer Therapieoptionen ein hoher therapeutischer Bedarf besteht.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Morbus Crohn, Anti-TNF- α -Versager: Ergebnisse zum Nutzen von VDZ

| Endpunkt | Induktionstherapie ⁺ (Woche 6) C13007 + C13011 | Erhaltungstherapie ⁺⁺ (Woche 52) C13007 |
|---|--|---|
| | VDZ vs. PCB [%] (RR [95 %-KI]) | VDZ vs. PCB [%] (RR bzw. HR [95 %-KI]) |
| Klinische Remission (CDAI \leq 150) | 13,3 vs. 9,7 (1,37 [0,83; 2,27]) | 28,0 vs. 12,8 (2,19 [1,11; 4,30]) |
| Anhaltende klinische Remission | | 18,3 vs. 6,4 (2,85 [1,09; 7,48]) |
| Glukokortikoidfreie Remission | | 24,4 vs. 0 (19,48 [1,18; 321,31]) |
| Glukokortikoidfreie Remission für 90 Tage | | 24,4 vs. 0 (19,48 [1,18; 321,31]) |
| Glukokortikoidfreie Remission für 180 Tage | | 24,4 vs. 0 (19,48 [1,18; 321,31]) |
| (Verbessertes) Klinisches Ansprechen (CDAI - 100) | 33,1 vs. 22,5 (1,47 [1,09; 1,98],) | 29,3 vs. 20,5 (1,43 [0,82; 2,48]) |
| Endpunkt | Induktionstherapie ⁺ (Woche 0-6) C13007 + C13011 | Gesamtstudiendauer* (Woche 0-66) C13007 |
| | VDZ vs. PCB [%] (RR [95 %-KI]) | VDZ vs. PCB [%] (RR [95 %-KI]) |
| UE | 64,0 vs. 65,2 (0,98 [0,88; 1,09]) | 90,1 vs. 86,5 (1,04 [0,97; 1,12]) |
| Schwere UE | 9,8 vs. 7,0 (1,39 [0,83; 2,35]) | 21,1 vs. 23,0 (0,92 [0,65; 1,29]) |
| SUE | 7,8 vs. 8,8 (0,88 [0,54; 1,44]) | 23,9 vs. 18,9 (1,27 [0,88; 1,83]) |
| SUE (time-to-event) | | [HR] 17,1 vs. 15,4 (1,29 [0,56;2,94]) |
| Therapieabbruch aufgrund UE | 3,4 vs. 6,2 (0,55 [0,29; 1,05]) | 10,7 vs. 10,8 (0,99 [0,58; 1,67]) |
| Therapieabbruch aufgrund UE (time-to-event-Analyse) | | [HR] 8,5 vs. 7,7 (0,74 [0,22; 2,48]) |
| Infektionen | 19,0 vs. 18,9 (1,00 [0,74; 1,36]) | 48,3 vs. 48,0 (1,01 [0,83; 1,22]) |
| <p>Diese Tabelle stellt keine vollständige Auflistung aller erhobenen und im Dossier dargestellten Endpunkte und deren Ergebnisse dar, sondern ist als zusammenfassender Auszug zu verstehen.</p> <p>CDAI: Crohn's Disease Activity Index</p> <p>HR: Hazard Ratio, RR: Relatives Risiko, KI: Konfidenzintervall, vs.: versus</p> <p>+ ITT Population Induktion: Patienten der Kohorte 1, die doppelblind VDZ oder PCB erhalten hatten, Safety-Population Erhaltung: Alle Patienten (Kohorte 1 und 2), die mindestens eine Dosis VDZ oder PCB in Woche 0-6 erhalten hatten</p> <p>++ ITT Population Erhaltung: Patienten, die in Woche 6 unter VDZ ein klinisches Ansprechen gezeigt hatten und für die Erhaltungsphase randomisiert wurden</p> <p>*Safety Population Erhaltung: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis VDZ oder PCB in Woche 0-66 erhalten hatten.</p> | | |

Morbus Crohn, beide Teilpopulationen:

Auch Patienten, die erst nach Woche 6 auf VDZ ansprechen, können langfristig eine Remission zu Woche 52 erreichen.

In der open-label Langzeitstudie C13008 bestätigte sich die langanhaltende Wirksamkeit von VDZ: Nach bis zu 2-jähriger VDZ-Gabe wiesen 76 % der C13007-Patienten noch eine inaktive Erkrankung auf (Harvey-Bradshaw-Index ≤ 4). Eine Zunahme klinisch bedeutsamer UE wurde auch bei langfristiger Therapie nicht identifiziert.

3.326 Patienten erhielten ≥ 1 Dosis VDZ als Teil des klinischen Entwicklungsprogramms, wobei 906 Patienten länger als 2 Jahre VDZ erhalten hatten (davon 478 Patienten mit MC).

Geben Sie in Tabelle 1-12 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 1-12: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b |
|------------------------|--|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Colitis ulcerosa, Anti-TNF- α -naive Patienten | ja |
| A | Colitis ulcerosa, Anti-TNF- α -Versager | ja |
| B | Morbus Crohn, Anti-TNF- α -naive Patienten | nein |
| B | Morbus Crohn, Anti-TNF- α -Versager | ja |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
 b: Angabe „ja“ oder „nein“.

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)

Colitis ulcerosa

Die Wirksamkeit und Sicherheit von VDZ in der Indikation CU wurde im Rahmen der pivotalen RCT C13006 (GEMINI I) gegenüber Placebo demonstriert. Auf Seiten der zVT ADA liegen mehrere placebokontrollierte RCT vor (ULTRA 1, ULTRA 2 und M10-447), die für einen adjustierten indirekten Vergleich geeignet waren. Der Nachweis des Zusatznutzens von VDZ gegenüber ADA in der Indikation CU wurde auf Basis dieses indirekten Vergleichs über den Brückenkompator PCB erbracht, was zu einer Ergebnissicherheit auf der Ebene eines Anhaltspunktes führt.

Colitis ulcerosa, Teilpopulation 1: Anti-TNF- α -naive Patienten

Bei vergleichbarer Wirksamkeit beider Therapieoptionen zeigte sich für die sicherheitsrelevanten Endpunkte eine bessere Verträglichkeit von VDZ gegenüber ADA.

In der gesamten Studienphase war die **Gesamtrate unerwünschter Ereignisse** (UE) statistisch signifikant geringer unter VDZ gegenüber ADA (RR 0,79 [0,65; 0,96]. Vor dem Hintergrund der *post-hoc* Analyse der separaten Teilpopulationen der C13006 geht Takeda davon aus, dass durch das Vorliegen eines signifikanten Effekts in der Teilpopulation der Anti-TNF- α -naiven Patienten ein Zusatznutzen von VDZ aufgezeigt wird, der mindestens das Ausmaß **gering** hat.

Beim Endpunkt **Therapieabbrüche aufgrund UE** zeigte sich unter VDZ in der gesamten Beobachtungsdauer von 66 Wochen ein hochsignifikanter Vorteil (RR 0,15 [0,05; 0,49]), so dass hier gemäß der IQWiG-Kriterien ein **Zusatznutzen** gegenüber ADA vom Ausmaß **beträchtlich** abgeleitet wird.

Laut G-BA VerFO liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen vor, wenn eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens erreicht wird, u.a. eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen.

Unter VDZ können UE gegenüber ADA statistisch signifikant um 21 % reduziert werden. Durch die ebenfalls verringerte Anzahl von Therapieabbrüchen aufgrund von UE um 85 % wird eine **bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen** abgebildet, die insgesamt eine nachhaltige Therapie mit langer Therapiedauer für die Patienten ermöglicht.

Zusammenfassend ergibt sich für VDZ im Vergleich zu ADA ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen (geringeren Schaden)** in der Teilpopulation der Anti-TNF- α -naiven Patienten mit CU.

Colitis ulcerosa, Teilpopulation 2: Anti-TNF- α -Versager

Für die Anti-TNF- α -Versager wurde im indirekten Vergleich der klinischen Daten aus den Studien C13006 und ULTRA 2 eine vergleichbare klinische Wirksamkeit von VDZ und ADA bestätigt. In Bezug auf die sicherheitsrelevanten Endpunkte konnte in der Population der Anti-TNF- α -Versager kein indirekter Vergleich berechnet werden, da in der Studie ULTRA 2 die Sicherheitsdaten nicht separat für die Anti-TNF- α -Versager berichtet wurden.

Die Patienten in der Gruppe der Anti-TNF- α -Versager sind dadurch gekennzeichnet, dass mindestens eine Behandlung mit einem TNF- α -Inhibitor nicht oder unzureichend wirksam war. In der Studie C13006 bestand die Gruppe der Anti-TNF- α -Versager in etwa zur Hälfte aus Patienten, die nicht auf eine Induktionstherapie mit TNF- α -Inhibitoren angesprochen hatten (Primärversager). Die Population der Anti-TNF- α -Versager hat einen hohen therapeutischen Bedarf, da für die dem Anti-TNF- α -Versagen nachfolgenden Therapien bekannt ist, dass sie nur noch eingeschränkt wirksam sind. Für diese Patienten existieren bisher nur ungenügende Behandlungsalternativen. Trotz des hohen Anteils an diesen schwer therapierbaren Patienten mit dem höchsten therapeutischen Bedarf in der Indikation CU zeigte VDZ mit seinem alternativen Wirkmechanismus eine mit ADA vergleichbare Wirksamkeit. Somit stellt Vedolizumab eine neue, sichere und klinisch bedeutsame Therapieoption für die Teilpopulation von Patienten dar, die bisher keine effektive Behandlungsoption hatten (Anti-TNF- α -Versager) bzw. nie systematisch untersucht worden sind (Primärversager von TNF- α -Inhibitoren).

Für Patienten, die auf einen TNF- α -Inhibitor versagt haben, bietet VDZ einen Zusatznutzen gegenüber der Gabe eines weiteren Vertreters der TNF- α -Inhibitoren. Allerdings kann das Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber ADA nicht quantifiziert werden. In der Teilpopulation der Anti-TNF- α -Versager stellt sich aus Sicht von Takeda demnach ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für VDZ dar.

Morbus Crohn

Die Wirksamkeit und Sicherheit von VDZ in der Indikation MC wurde im Rahmen der RCT C13007 (GEMINI II) und C13011 (GEMINI III) gegenüber Placebo demonstriert. Auf Seiten der zVT ADA liegen mehrere placebokontrollierte RCT vor (CLASSIC I, CLASSIC II, CHARM, M04-729), die für einen adjustierten indirekten Vergleich prinzipiell geeignet waren.

Da weder für VDZ, noch für einen der als zVT benannten TNF- α -Inhibitoren ADA und IFX direkt vergleichenden RCT vorliegen, käme für die vorliegende Nutzenbewertung nur die Durchführung eines indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator PCB in Frage. Eine systematische Untersuchung der krankheitsspezifischen Beeinflussung von Placeboraten von Meissner und Linde im Auftrag der Bundesärztekammer stellte insbesondere für MC heraus, dass Placebo-Response einerseits mit stärkeren aber auch mit geringeren initialen Symptomen positiv assoziiert war, sowie mit einem geringen Ausmaß der Entzündung, einer vorherigen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Glukokortikoidtherapie, einem beschränkten Ausmaß der Kolitis sowie mit einer kürzlich erreichten/ aufrechterhaltenen Remission. Es ist davon auszugehen, dass sich bei der Zielpopulation mehrere dieser Faktoren wiederfinden. Die Ergebnissicherheit eines an sich bereits in seiner Aussagesicherheit reduzierten indirekten Vergleichs wird im Indikationsgebiet MC durch diese (verzerrenden) Faktoren weiter dezimiert, so dass die resultierenden Ergebnisse keine ausreichend sicher interpretierbaren Aussagen zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von VDZ und ADA zulassen. Ein indirekter Vergleich ist demnach für diese Nutzenbewertung nicht zielführend.

Die Darstellung des Zusatznutzens erfolgt daher auf Grundlage der Zulassungsstudien von VDZ und unter Berücksichtigung des hohen therapeutischen Bedarfs in dieser schweren chronischen Erkrankung, was in Bezug auf die Ergebnissicherheit als Anhaltspunkt zu bewerten ist.

Morbus Crohn, Teilpopulation 1: Anti-TNF- α -naive Patienten

In der Teilpopulation der **Anti-TNF- α -naiven** Patienten lässt sich aufgrund der **Nichtdurchführbarkeit eines indirekten Vergleichs** kein Zusatznutzen für VDZ gegenüber ADA darstellen. Aus den Daten der placebokontrollierten Studien C13007 und C13011 ist ein bedeutsamer Nutzen von VDZ für die Therapie von Patienten mit MC erkennbar, der jedoch nicht gegenüber ADA quantifiziert werden kann.

Morbus Crohn, Teilpopulation 2: Anti-TNF- α -Versager

Aus Sicht von Takeda ergibt sich für **Anti-TNF- α -Versager** ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von VDZ. In den pivotalen Zulassungsstudien von VDZ in der Indikation MC wurden in der Population der Anti-TNF- α -Versager mehrheitlich Patienten untersucht, die entweder noch nie auf eine Therapie mit einem TNF- α -Inhibitor angesprochen hatten (Primärversager) oder bereits auf mehrere TNF- α -Inhibitoren versagten (Mehrfach-Anti-TNF- α -Versager). Gerade hier besteht ein besonders hoher therapeutischer Bedarf, da weder klinische Daten zur Wirksamkeit anderer medikamentöser Therapien bei diesen Patienten, einschließlich der als zVT benannten Wirkstoffe, noch Leitlinienempfehlungen für deren Behandlung vorliegen. In dieser schwer zu therapierenden Patientenpopulation erbringt VDZ vs. PCB eine gute klinische Wirksamkeit:

- VDZ führte in der Teilpopulation der Anti-TNF- α -Versager zu einer statistisch signifikanten Reduktion der Stuhlfrequenz (Induktion: Hedges' g: -0,28 [-0,47; -0,10]) sowie der abdominalen Schmerzen und der extraintestinalen Manifestationen (Erhaltung: (Hedges' g) abdominale Schmerzen 0,73 [1,31; 0,14], extraintestinale Manifestationen -0,58 [-1,14; -0,02]).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- 28 % der Patienten wiesen unter VDZ zu Woche 52 eine klinische Remission auf (RR 2,19 [1,11; 4,30]) und 18,3 % der Patienten waren anhaltend in klinischer Remission (RR 2,85 [1,09; 7,48]).
- Unter den Patienten, die zu Studienbeginn Glukokortikoide eingenommen hatten, erreichten 24,4 % der Patienten unter VDZ eine klinische Remission und setzten die Glukokortikoide bis 180 Tage vor Studienende vollständig ab, während es unter PCB keinem der Patienten gelang, das Zielkriterium der glukokortikoidfreien Remission zu erreichen (RR 19,48 [1,18; 321,31]).
- Unter VDZ wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten verbessert (Hedges' g). Gemessen anhand des SF-36 Summenscores „körperliche Gesundheit“, wurde unter Erhaltungstherapie mit VDZ ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil gegenüber PCB demonstriert (0,72 [0,21; 1,24]). Auch mittels des IBDQ-Score wurde eine statistisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität unter VDZ sowohl in der Induktionsbehandlung als auch in der Remissionserhaltung gezeigt (Induktion: 0,21 [0,03; 0,39], Erhaltungsphase: 0,59 [0,08; 1,10]).
- Für VDZ wurde zudem ein überzeugendes Sicherheitsprofil bestätigt. Die Ereignisraten bewegen sich nicht nur auf Placeboniveau, die häufig aufgetretenen UE waren auch zumeist nicht-schwerwiegend und nur wenige Patienten unter VDZ mussten ihre Therapie aufgrund eines UE abbrechen. Besonders hervorzuheben ist die große Studienpopulation und die für die Beurteilung der Sicherheitsaspekte von VDZ zur Verfügung stehenden 550 Behandlungsjahre.

VDZ ist das erstmals explizit für die Behandlung nach Anti-TNF- α -Therapie zugelassene Biologikum in der Indikation MC. Die Population der Anti-TNF- α -Versager hat einen hohen therapeutischen Bedarf, da für die dem Anti-TNF- α -Versagen nachfolgenden Therapien bekannt ist, dass diese nur noch eingeschränkt wirksam sind. Zudem liegen weder klinische Daten zur Wirksamkeit anderer medikamentöser Therapien bei diesen Patienten, einschließlich der als zVT benannten Wirkstoffe, noch Leitlinienempfehlungen für deren Behandlung vor. In den Studien C13007 und C13011 bestand die Gruppe der Anti-TNF- α -Versager mehrheitlich aus Patienten, die nicht auf eine Therapie mit TNF- α -Inhibitoren angesprochen hatten (Primärversager) oder auf mehrere TNF- α -Inhibitoren versagt hatten. Vedolizumab stellt eine neue, sichere und klinisch bedeutsame Therapieoption für die Teilpopulation der Anti-TNF- α -Versager dar, die bisher keine effektive Behandlungsoptionen hatten bzw. nie systematisch untersucht worden sind. Trotz des hohen Anteils an diesen schwer therapierbaren Patienten in den pivotalen Studien zeigte VDZ eine gute klinische Wirksamkeit und bietet somit für diese Patienten einen Zusatznutzen gegenüber der Gabe eines weiteren Vertreters der TNF- α -Inhibitoren. Allerdings kann das Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber ADA nicht quantifiziert werden. In der Teilpopulation der Anti-TNF- α -Versager stellt sich aus Sicht von Takeda demnach ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für VDZ dar.

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)

VDZ ist indiziert für erwachsene Patienten mit aktiven mittelschweren bis schweren Formen von CU oder MC, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen TNF- α -Inhibitor unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

Als konventionelle Therapien werden die 5-Aminosalizylate (5-ASA), Glukokortikoide und nicht-biologische Immunsuppressiva (Azathioprin (AZA), ggf. Methotrexat (MTX)) zusammengefasst, die i.d.R. stufenweise angewendet werden. Sind diese Therapieoptionen wegen Kontraindikationen, Unverträglichkeiten und Nichtansprechens ausgeschöpft, muss auf die nächste Therapielinie mit einem Biologikum (TNF- α -Inhibitor) eskaliert werden.

Colitis ulcerosa

Die Behandlung des akuten CU-Schubs zielt auf die rasche medikamentös induzierte klinische Remission ab. 5-ASA-Präparaten und Glukokortikoiden kommt ein hoher Stellenwert zu, AZA ist wegen des langsamen Wirkungseintritts (3-6 Monate) in der Induktion nicht relevant. Bei höherer Krankheitsaktivität und der Notwendigkeit eines schnelleren Wirkungseintritts werden TNF- α -Inhibitoren angewendet.

Auch zur Remissionserhaltung werden 5-ASA-Präparate meist erfolgreich eingesetzt, Glukokortikoide sind hier obsolet. Bei häufigen/schweren Schüben ist die Behandlung zu eskalieren, z. B. durch Intensivierung der 5-ASA-Behandlung oder Behandlung mit systemischen Immunsuppressiva. Patienten, die in der Langzeitbehandlung auf letztere angewiesen sind, haben ein hohes Risiko für schwere Komplikationen und dadurch bedingten Therapieabbruch. Die für CU zugelassenen TNF- α -Inhibitoren haben den Behandlungsspielraum deutlich erweitert, sind aber nur bei einem Teil der Patienten wirksam. Für die Behandlung der lebenslangen Erkrankung verbleiben oft keine weiteren medikamentösen Therapieoptionen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Etwa 94 % der CU-Patienten weisen einen milden Krankheitsverlauf auf und sind mit konventionellen Standardtherapien gut behandelbar. Etwa 6 % weisen eine moderate bis schwere Krankheitsaktivität auf und ca. 2,5 % erhalten TNF- α -Inhibitoren.

Morbus Crohn

Für die Remissionseinleitung werden bei mittlerer oder höherer Krankheitsaktivität des MC zunächst Glukokortikoide eingesetzt, wobei diese aufgrund der kumuliert auftretenden Nebenwirkungen nach 3 Monaten auszuschleichen sind. Wenn trotz adäquater Induktionstherapie mit Glukokortikoiden weiterhin eine aktive Erkrankung vorhanden ist (steroidrefraktärer Verlauf), ist eine Eskalation zu AZA oder MTX oder gleich zu den TNF- α -Inhibitoren angezeigt.

Die Indikation zur remissionserhaltenden Behandlung sowie die Art/Dauer berücksichtigt patientenindividuell den Krankheitsverlauf und das Risikoprofil. Bei Patienten mit komplexem Krankheitsverlauf ist eine remissionserhaltende Therapie z. B. mit AZA oder TNF- α -Inhibitoren indiziert. Im Gegensatz zur CU sind 5-ASA-Präparate nicht effektiv. Eine Langzeittherapie mit systemischen Glukokortikoiden verbietet sich, da die langfristige Gabe zu signifikanten Nebenwirkungen führt. Steroidabhängige Patienten werden mit systemischen Immunsuppressiva behandelt.

Der MC verläuft bei ca. 89 % der Patienten mild, etwa 11 % weisen einen moderaten bis schweren Verlauf auf. Der Anteil der Patienten, die auf Biologika angewiesen sind, ist hier mit ca. 6 % deutlich höher.

VDZ ist in beiden Indikationen als Zweitlinientherapie nach konventioneller Therapie oder als Drittlinientherapie nach Anti-TNF- α -Behandlung angezeigt.

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)

Colitis ulcerosa

Die CU verläuft in vielen Fällen mild, jedoch präsentiert ein relevanter Anteil an Patienten einen komplexen Verlauf, gekennzeichnet durch chronische Krankheitsaktivität mit akuten Krankheitsschüben und nur kurzen Phasen der Remission. Für diese Patienten sind im Langzeitverlauf der Erkrankung die derzeit verfügbaren Therapieoptionen oft nicht ausreichend.

Sind konventionelle Therapien ausgeschöpft, bleibt eine Zweitlinientherapie mit Biologika. Die Behandlung mit TNF- α -Inhibitoren ist generell mit hohen Rückfallraten und wegen der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

systemischen Wirkweise mit erheblichen Nebenwirkungen (z.B. systemischen Infektionen) verbunden. Diese schränken die Lebensqualität der Patienten stark ein. VDZ steht diesen Patienten nun als alternative und wirksame Behandlungsoption mit geringerem Schadenspotenzial zur Verfügung.

Für Patienten, die nicht (mehr) auf TNF- α -Inhibitoren ansprechen, hierfür kontraindiziert oder intolerant sind, ist derzeit kein Therapiestandard definiert. Trotz limitierter Evidenz kommt nur eine Drittlinientherapie mit einem anderen TNF- α -Inhibitor in Frage, wobei diese i.d.R. weniger effektiv ist als die Initialbehandlung. Als *ultima ratio* ist eine Operation möglich, die jedoch oft mit postoperativen Komplikationen, Nebenwirkungen und verminderter Lebensqualität assoziiert ist. VDZ ist das erstmals explizit für die Drittlinientherapie nach Anti-TNF- α -Versagen zugelassene Biologikum in der Indikation CU.

Durch die nicht-systemische Immunsuppression unterscheidet sich VDZ von den bisher zugelassenen Biologika, indem es darmselektiv und anhaltend effektiv den Entzündungsprozess im Darm hemmt und das Risiko für schwere Nebenwirkungen minimiert. VDZ bietet aufgrund des innovativen Therapieprinzips eine neue Alternative für die lebenslang erkrankten Patienten, die nicht (mehr) auf medikamentöse Therapieoptionen ansprechen oder intolerant dagegen sind.

Morbus Crohn

Bei MC-Patienten in der Zielpopulation kommt es aufgrund der chronischen und komplexen Natur der Erkrankung immer wieder zu akuten Krankheitsphasen mit kurzen Phasen der Remission, welche die Lebensqualität der Patienten stark einschränken. Die Erkrankung nimmt bei deutlich mehr Patienten einen moderaten oder schweren, also komplexen Verlauf.

Die verfügbaren konventionellen Therapieoptionen für diese Patienten sind begrenzt und mit hohen Sicherheitsrisiken behaftet. Für Patienten, die nicht (mehr) auf diese ansprechen oder ihre Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen abbrechen müssen, kommt nur noch eine Behandlung mit TNF- α -Inhibitoren in Frage. Eine besondere therapeutische Herausforderung besteht für Patienten, die auch auf eine Anti-TNF- α -Therapie nicht (ausreichend) ansprechen, hierfür kontraindiziert sind oder Unverträglichkeiten entwickeln. Trotz limitierter Evidenz kommt ein Wechsel auf einen anderen TNF- α -Inhibitor prinzipiell in Frage, wobei dies i.d.R. weniger effektiv ist als die Initialbehandlung.

Für diese Patienten besteht ein hoher therapeutischer Bedarf an einer langfristig effektiven und sichereren Therapie, die sowohl die Induktion einer Remission als auch deren dauerhaften Erhalt ermöglicht.

Mit VDZ steht diesen Patienten aufgrund des innovativen Wirkprinzips eine neue und wirksame Alternative zur Verfügung. Die nicht-systemische, darmselektive Wirkweise führt zu einer anhaltenden effektiven Hemmung des Entzündungsprozesses im Darm, bei minimiertem Risiko schwerer Nebenwirkungen und assoziierter Komplikationen. VDZ ist das erstmals explizit für die Behandlung nach Anti-TNF- α -Versagen zugelassene Biologikum in der Indikation MC.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-13 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)

Tabelle 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation |
|------------------------|------------------|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Colitis ulcerosa | 5.091 (4.582-5.600) |
| B | Morbus Crohn | 11.010 (9.910-12.111) |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-14 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)

Tabelle 1-14: 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 | Colitis ulcerosa | Anti-TNF- α -naive Patienten | Beträchtlich | 4.073 (3666-4480) |
| | | Anti-TNF- α -Versager | Nicht quantifizierbar | 1.018 (916-1.120) |
| B | Morbus Crohn | Anti-TNF- α -naive Patienten | Nicht belegbar | 8.808 (7.927-9.689) |
| | | Anti-TNF- α -Versager | Nicht quantifizierbar | 2.202 (1.982-2.422) |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV 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 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
|------------------------|------------------|---|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | |
| A | Colitis ulcerosa | 33.301,68 - 36.550,62 | 169.538.833 - 186.079.206 |
| B | Morbus Crohn | 34.520,03 - 37.565,92 | 380.065.530 - 413.600.724 |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-16 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-15.

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

| |
|---|
| Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
| 549.604.363 - 599.679.930 |

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
|------------------------|------------------|-------------------------------------|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| A | Colitis ulcerosa | Anti-TNF- α -naive Patienten | 33.301,68 - 36.550,62 | 135.631.066 - 148.863.365 |
| | | Anti-TNF- α -Versager | 33.301,68 - 36.550,62 | 33.907.767 - 37.215.841 |
| B | Morbus Crohn | Anti-TNF- α -Versager | 34.520,03 - 37.565,92 | 76.013.106 - 82.720.145 |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-18 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-17.

Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

| |
|---|
| Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
| 245.551.939 – 268.799.351 |

Geben Sie in Tabelle 1-19 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV 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 1-19: Jahrestherapiekosten 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 | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
|------------------------|------------------|--|--|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | | |
| A | Colitis ulcerosa | Adalimumab | Gesamtpopulation | 27.132,94- 31.241,54 | 138.133.792 - 159.050.670 |
| | | Infliximab | Gesamtpopulation | 24.692,95 - 28.220,51 | 125.711.793 - 143.670.620 |
| | | Golimumab | Gesamtpopulation | 24.150,13 - 29.813,38 | 122.948.337- 151.779.922 |
| B | Morbus Crohn | Adalimumab | Gesamtpopulation | 26.885,69 - 27.507,71 | 296.011.409 - 302.859.908 |
| | | Infliximab | Gesamtpopulation | 21.165,38 - 56.441,02 | 233.030.867 - 621.415.646 |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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 Therapie mit VDZ sollte von einem Facharzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn verfügt. Den Patienten sollte die Gebrauchsinformation und die spezielle Hinweiskarte ausgehändigt werden.

VDZ ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt. Die Patienten müssen während jeder Infusion kontinuierlich überwacht werden. Für die ersten 2 Infusionen müssen sie auch für etwa 2 Stunden nach Abschluss der Infusion auf Anzeichen und Symptome einer akuten Überempfindlichkeitsreaktion überwacht werden. Für alle nachfolgenden Infusionen müssen die Patienten für etwa 1 Stunde nach Abschluss der Infusion beobachtet werden. Die VDZ anwendenden Zentren sollten also über die Infrastruktur zu einer Infusionsbehandlung verfügen, inklusive der Verfügbarkeit von Ausrüstung und Medikamenten für die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Notfallmedizin sowie dem Training des Personals in der Behandlung von möglichen schweren Infusionsreaktionen.

VDZ ist laut Fachinformation kontraindiziert bei Vorliegen von schweren aktiven Infektionen wie Tuberkulose, Sepsis, Cytomegalievirus, Listeriose und opportunistischer Infektionen, wie z.B. progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML). Vor Beginn der Behandlung mit VDZ müssen die Patienten nach den lokalen Richtlinien auf Tuberkulose untersucht werden.

Es wird in der Leitlinie auch empfohlen, allen Patienten vor Beginn der Therapie mit VDZ alle Impfungen nach den aktuellen Impfeempfehlungen zu verabreichen. Patienten, die mit VDZ behandelt werden, können weiterhin Impfungen mit inaktivierten oder abgetöteten Impfstoffen erhalten.

In der Fachinformation wird für gebärfähige Frauen empfohlen, zur Vermeidung einer Schwangerschaft geeignete Empfängnisverhütungsmethoden anzuwenden und diese bis mindestens 18 Wochen nach der letzten Gabe von VDZ fortzuführen. VDZ darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der Nutzen das potenzielle Risiko für die Mutter und den Fötus eindeutig überwiegt. Da mütterliche Antikörper (IgG) in die Muttermilch übergehen, wird empfohlen, entweder das Stillen zu unterbrechen oder die Behandlung mit VDZ zu unterbrechen bzw. darauf zu verzichten. Dabei sollte sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Mutter berücksichtigt werden.

Mit der europäischen Zulassung von VDZ haben sich die EMA und Takeda auf die Durchführung eines speziellen Risikomanagementprogramms (RMP) geeinigt. Damit unterliegt VDZ einer zusätzlichen Überwachung, die eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit ermöglicht. Takeda ist zudem verpflichtet, standardisierte Schulungsmaterialien für Ärzte (Klappkarte: Wichtige Sicherheitsinformationen) und Patienten (Patienten-Pass) abzugeben. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Das medizinische Fachpersonal sollte Patienten unter VDZ auf jedes neue Auftreten bzw. jede Verschlechterung von neurologischen Symptomen, die in den Schulungsmaterialien für Ärzte beschrieben werden, überwachen und bei deren Auftreten eine Überweisung an einen Neurologen in Betracht ziehen. Wenn eine PML vermutet wird, muss die Behandlung mit VDZ unterbrochen werden; bestätigt sich die Diagnose, muss die Behandlung dauerhaft abgesetzt werden. In den bisherigen klinischen Studien mit VDZ wurden allerdings trotz engmaschiger Überwachung keine Fälle von PML berichtet.