



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):
Ozanimod (D-769)

Vom 16. Juni 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	15
4.	Verfahrensablauf.....	16
5.	Beschluss	18
6.	Anhang	26
6.1.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	26
B.	Bewertungsverfahren	31
1.	Bewertungsgrundlagen	31
2.	Bewertungsentscheidung.....	31
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	31
2.2	Nutzenbewertung	31
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	32
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	33
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	38
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	39

4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	39
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	41
5.1	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	41
5.2	Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG.....	62
5.3	Stellungnahme der Arena Pharmaceuticals Development GmbH.....	71
5.4	Stellungnahme der Galapagos Biopharma Germany GmbH	76
5.5	Stellungnahme der Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG	87
5.6	Stellungnahme der Dr. Falk Pharma	102
5.7	Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH	107
5.8	Stellungnahme von Prof. Dr. Zeißig, Technische Universität Dresden, Zentrum für Regenerative Therapien Dresden (CRTD)	113
5.9	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS).....	118
5.10	Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	140
D.	Anlagen.....	144
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	144
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	155

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Ozanimod (Zeposia) wurde am 15. Juli 2020 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 18. November 2021 hat Ozanimod die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 8. Dezember 2021, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8

Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Ozanimod mit dem neuen Anwendungsgebiet (Colitis Ulcerosa, vorbehandelte Patienten) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. März 2022 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Ozanimod (D-769) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Ozanimod (D-769) nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ozanimod (D-769) (Zeposia) gemäß Fachinformation

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.06.2022):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ozanimod:

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

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ozanimod:

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

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Zur Behandlung der Colitis ulcerosa (CU) kommen als im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel je nach Schweregrad der Erkrankung 5-Aminosalizylate (Mesalazin, Sulfasalazin, Olsalazin), Glukokortikoide, Azathioprin, TNF- α -Antagonisten (Infliximab, Adalimumab, Golimumab), der Interleukin-Inhibitor Ustekinumab, der Integrin-Inhibitor Vedolizumab sowie die JAK-Inhibitoren Tofacitinib und Filgotinib infrage. 6-Mercaptopurin besitzt in Deutschland keine Zulassung zur Behandlung der CU.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Die operative Resektion stellt eine patientenindividuelle Einzelfallentscheidung bei Bedarf dar, die nicht den Regelfall abbildet und für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zu berücksichtigen ist.
- zu 3. Es liegt eine Entscheidung des G-BA zur Verordnungsfähigkeit von Escherichia coli bei Colitis ulcerosa vor. Escherichia coli wurde vom Verordnungsausschluss nach AM-RL Anlage III Nr. 22 ausgenommen. Die Verordnung von Escherichia coli Stamm Nissle 1917

ist nur zur Behandlung der Colitis ulcerosa in der Remissionsphase bei Unverträglichkeit von Mesalazin erlaubt.

Des Weiteren liegen im Anwendungsgebiet Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Wirkstoffen nach § 35a SGB V zur Behandlung der Colitis ulcerosa vor. Für den Wirkstoff Vedolizumab der Beschluss vom 8. Januar 2015, für den Wirkstoff Tofacitinib der Beschluss vom 21. Februar 2019 und für den Wirkstoff Filgotinib der Beschluss vom 19 Mai 2022.

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

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

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

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

Eine weitere Differenzierung der Patientenpopulation, im Sinne von Patienten, die auf jegliche biologische Therapie versagt haben, wird aufgrund fehlender abgrenzender Kriterien sowie fehlender einheitlicher Therapieempfehlungen zum jetzigen Zeitpunkt nicht vorgenommen.

Das Anwendungsgebiet von Ozanimod umfasst ausschließlich erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer, aktiver Colitis ulcerosa. Auf Basis der systematischen Literaturrecherche lassen sich keine Empfehlungen für den Einsatz von Escherichia coli zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa nach Versagen konventioneller Therapie oder einer Therapie mit Biologika ableiten.

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

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

- a) Nach Versagen einer konventionellen Therapie stehen drei TNF- α -Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) zur Verfügung, deren Wirksamkeit und Verträglichkeit von den geltenden Leitlinien gleichermaßen unterstützt wird. Eine Über- bzw. Unterlegenheit eines bestimmten TNF- α -Antagonisten konnte nicht identifiziert werden. Die Anwendung von TNF- α -Antagonisten setzt entsprechend ihrer Zulassung voraus, dass die Patienten auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und 6-Mercaptopurin oder Azathioprin, unzureichend angesprochen oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben. Das

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

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

Der JAK-Inhibitor Filgotinib ist erst seit kurzer Zeit zur Behandlung der Colitis ulcerosa zugelassen. Aufgrund von derzeit begrenzter Erfahrung mit diesem Wirkstoff in der Versorgung, sowie des laufenden PRAC-Verfahrens der EMA zum Klasseneffekt der JAK-Inhibitoren, stellt Filgotinib zum jetzigen Zeitpunkt keinen Bestandteil der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie dar, weder nach Versagen der konventionellen Therapie noch nach Versagen der Therapie mit einem Biologikum.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

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

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

²Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ozanimod (D-769) wie folgt bewertet:

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

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

Stattdessen legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie TRUE NORTH vor, bei der es sich um eine randomisierte, doppelblinde, 2-phasige (Induktions- und Erhaltungsphase) Studie zum Vergleich von Ozanimod mit Placebo handelt. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten (18-75 Jahre) mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa. Es wurden sowohl Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die nur mit konventionellen Therapien vorbehandelt waren als auch solche, die bereits Biologika zur Behandlung der Colitis ulcerosa erhalten hatten. Während der gesamten Studienphase war gemäß Studienprotokoll der Einsatz anderer Wirkstoffe nicht vorgesehen.

Die Studie TRUE NORTH ist damit nicht geeignet, um den Zusatznutzen von Ozanimod im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu bewerten, da für Patientinnen und Patienten unter Behandlung mit Placebo in der Studie eine aktive Therapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht umgesetzt ist.

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

Der pharmazeutische Unternehmer argumentiert, dass die aus einer Induktions- und einer Erhaltungsphase bestehende Studie TRUE NORTH jedoch aus methodischen Gründen (darunter die Selektion und Re-Randomisierung der Ozanimod-Responder aus der Induktionsphase für die Erhaltungsphase) nicht für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs geeignet sei. Aus diesem Grund verzichtet der pharmazeutische Unternehmer auf die Durchführung einer systematischen Recherche nach RCTs mit

Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie und auf die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs.

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

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ozanimod 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.

Der pharmazeutische Unternehmer legt die Ergebnisse der Studie TRUE NORTH vor, bei der es sich um eine randomisierte, doppelblinde, 2-phasige (Induktions- und Erhaltungsphase) Studie zum Vergleich von Ozanimod mit Placebo handelt.

Für Patientinnen und Patienten unter Behandlung mit Placebo in der Studie TRUE NORTH ist eine aktive Therapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht umgesetzt. Die Studie ist somit nicht geeignet, um den Zusatznutzen von Ozanimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu bewerten.

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

Der pharmazeutische Unternehmer argumentiert, dass die aus einer Induktions- und einer Erhaltungsphase bestehende Studie TRUE NORTH jedoch aus methodischen Gründen nicht für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs geeignet sei. Aus diesem Grund verzichtet der pharmazeutische Unternehmer auf die Durchführung einer systematischen Recherche nach RCTs mit Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie und auf die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs.

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

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

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

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

Auch die damals im Verfahren zu Tofacitinib vorgelegte GKV-Zielpopulation war mit Unsicherheiten behaftet. Trotz der Unsicherheiten werden die Zahlen aus dem Tofacitinib-Verfahren als weniger unsicher als die vom pharmazeutischen Unternehmer im vorliegenden Verfahren sowie die Zahlen des pharmazeutischen Unternehmers im Nutzenbewertungsverfahren zu Filgotinib (Beschluss vom 19.05.2022) bewertet.

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

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Zeposia (Wirkstoff: Ozanimod (D-769)) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 30. Mai 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ozanimod ist durch in der Therapie von Erwachsenen mit Colitis ulcerosa erfahrene Ärztinnen und Ärzte durchzuführen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers eine Checkliste für Ärzte, ein Leitfaden für Patienten und Betreuer sowie eine Patientenerinnerungskarte zur Verfügung zu stellen. Das Schulungs- und Informationsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Ozanimod potentiell auftretenden Nebenwirkungen sowie zur embryo-fetalen Toxizität.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Mai 2022).

Behandlungsdauer:

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

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

Verbrauch:

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

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zugrunde. Für das Körpergewicht wird deshalb das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung ab 18 Jahren von 77 kg, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“, angenommen³. Folglich bleiben patientenindividuelle Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern, die gegebenenfalls über oder unter dem Durchschnittswert von 77 kg liegen, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ozanimod	0,92 mg	0,92 mg	1 x 0,92 mg	365	365 x 0,92 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					
Adalimumab	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	26,1	26,1 x 40 mg
Golimumab	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	13	13,0 x 50 mg
Infliximab	5 mg / kg KG	385 mg	4 x 100 mg	6,5	26 x 100 mg
Ustekinumab	90 mg	90 mg	1 x 90 mg	4,3	4,3 x 90 mg
Vedolizumab	108 mg	108 mg	1 x 108 mg	26,1	26,1 x 108 mg
Patientenpopulation b)					
Adalimumab	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	26,1	26,1 x 40 mg
Golimumab	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	13	13,0 x 50 mg
Infliximab	5 mg / kg KG	385 mg	4 x 100 mg	6,5	26 x 100 mg
Tofacitinib	5 mg	10 mg	2 x 5 mg	365	730 x 5 mg
Ustekinumab	90 mg	90 mg	1 x 90 mg	4,3	4,3 x 90 mg
Vedolizumab	108 mg	108 mg	1 x 108 mg	26,1	26,1 x 108 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten

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

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

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ozanimod 0,92 mg	98 HKP	6 310,37 €	1,77 €	0,00 €	6 308,60 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Adalimumab 40 mg ⁴	6 ILO	2 859,17 €	1,77 €	228,57 €	2 628,83 €
Golimumab 50 mg	3 IFE	2 605,92 €	1,77 €	207,91 €	2 396,24 €
Infliximab 100 mg ⁴	5 PIK	3 490,53 €	1,77 €	280,08 €	3 208,68 €
Tofacitinib 5 mg	182 FTA	3 134,85 €	1,77 €	0,00 €	3 133,08 €
Ustekinumab 90 mg	1 IFE	5 284,67 €	1,77 €	298,52 €	4 984,38 €
Vedolizumab 108 mg	6 ILO	3 769,65 €	1,77 €	212,00 €	3 555,88 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, HKP = Hartkapseln, IFE = Injektionslösung in einer Fertigspritze, ILO = Injektionslösung, PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates					

Stand Lauer-Tabax: 15. Mai 2022

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Diagnostik auf Tuberkulose

Für Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Adalimumab, Golimumab, Infliximab, Tofacitinib, Ustekinumab, Vedolizumab) fallen regelhaft Kosten zur Untersuchung auf sowohl aktive, als auch auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen an. Bei den dargestellten Kosten handelt es sich um einen Bluttest (Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-

⁴ Festbetrag

gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG)). Darüber hinaus ist im Regelfall zur Erkennung der Lungentuberkulose eine Röntgen-Thoraxaufnahme erforderlich. Der Tuberkulin-Hauttest wird aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität wie auch der Möglichkeit einer „Sensibilisierung“ nicht abgebildet. Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von Ozanimod nicht erforderlich.

Diagnostik der chronischen Hepatitis B

Patientinnen und Patienten sind auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die Behandlung mit Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab oder Tofacitinib eingeleitet wird. Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von Ozanimod als zu bewertendes Arzneimittel und bei der Anwendung von Ustekinumab oder Vedolizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht regelhaft durchzuführen. Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich⁵. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. Ist HBs-Antigen positiv, ist eine aktive HBV-Infektion nachgewiesen.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a und b				
Adalimumab Golimumab Infliximab Tofacitinib Ustekinumab Vedolizumab	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	1	58,00 €	58,00 €
Adalimumab Golimumab Infliximab Tofacitinib Ustekinumab Vedolizumab	Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1	16,45	16,45 €
Adalimumab Golimumab	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €

⁵ „Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion AWMF-Register-Nr.: 021/011“ http://www.dgvs.de/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Hepatitis_B/Leitlinie_Hepatitis_B.pdf

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Infliximab Tofacitinib	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ⁶	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32823) ⁷	1	89,50 €	89,50 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

⁶ Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv

⁷ Abrechnung der GOP 32823 vor oder während der antiviralen Therapie mit Interferon und/oder Nukleinsäureanaloga möglich.

4. **Verfahrensablauf**

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

Am 8. Dezember 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ozanimod (D-769) beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 14. Dezember 2021 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Ozanimod (D-769) beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 10. März 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. März 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. April 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 25. April 2022 statt.

Am 9. Mai 2022 wurde dem G-BA vom IQWiG eine neue Version der Dossierbewertung des IQWiG übermittelt. Diese Version 2.0 vom 9. Mai 2022 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 9. März 2022. Das Bewertungsergebnis wurde durch die Änderungen in Version 2.0 im Vergleich zur Version 1.0 nicht beeinflusst.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. Juni 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Juni 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. Juni 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	20. April 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	25. April 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	03.05.2022; 17.05.2022;	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. Mai 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage

Plenum	16. Juni 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL
--------	---------------	--

Berlin, den 16. Juni 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

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

Ozanimod (D-769) (Neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa)

Vom 16. Juni 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Juni 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 7. Juli 2022 (BAnz AT 27.07.2022 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ozanimod (D-769) gemäß dem Beschluss vom 7. Januar 2021, zuletzt geändert am 15. April 2021, nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Ozanimod (D-769)

Beschluss vom: 16. Juni 2022

In Kraft getreten am: 16. Juni 2022

BAnz AT 08.08.2022 B3

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. November 2021):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. Juni 2022):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ozanimod (D-769) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ozanimod (D-769) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁸

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

Es wurden keine geeigneten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

⁸ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-166 V2.0) sofern nicht anders indiziert.

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

Es wurden keine geeigneten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

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

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

ca. 3 500 – 16 500 Patientinnen und Patienten

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

ca. 1 800 – 8 500 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Zeposia (Wirkstoff: Ozanimod (D-769)) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 30. Mai 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ozanimod (D-769) ist durch in der Therapie von Erwachsenen mit Colitis ulcerosa erfahrenen Ärztinnen und Ärzte durchzuführen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers eine Checkliste für Ärzte, ein Leitfaden für Patienten und Betreuer sowie eine Patientenerinnerungskarte zur Verfügung zu stellen. Das Schulungs- und Informationsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Ozanimod potentiell auftretenden Nebenwirkungen sowie zur embryo-fetalen Toxizität.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ozanimod	23 496,32 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab	11 435,41 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	11 616,26 €
Golimumab	10 383,71 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	10 564,56 €
Infliximab	16 685,14 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	16 865,99 €
Ustekinumab	21 432,83 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	74,45 €
Gesamt	21 507,28 €
Vedolizumab	15 468,08 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	74,45 €
Gesamt	15 542,53 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2022)

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ozanimod	23 496,32 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab	11 435,41 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	11 616,26 €
Golimumab	10 383,71 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	10 564,56 €
Infliximab	16 685,14 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	16 865,99 €
Tofacitinib	12 566,75 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	12 747,60 €
Ustekinumab	21 432,83 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	74,45 €
Gesamt	21 507,28 €
Vedolizumab	15 468,08 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	74,45 €
Gesamt	15 542,53 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2022)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Patientin oder Patient pro Jahr	Kosten pro Patientin oder Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
entfällt				
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a) und b)				

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Patientin oder Patient pro Jahr	Kosten pro Patientin oder Patient pro Jahr
Infliximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	6,5	461,50 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. Juni 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 16. Juni 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 16. Juni 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Juni 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 7. Juli 2022 (BAnz AT 27.07.2022 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ozanimod gemäß dem Beschluss vom 7. Januar 2021, der zuletzt am 15. April 2021 geändert worden ist, nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Ozanimod

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. November 2021):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. Juni 2022):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Es wurden keine geeigneten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-166 V2.0), sofern nicht anders indiziert.



Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

Erläuterungen:

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

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

Es wurden keine geeigneten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

Erläuterungen:

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

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

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

ca. 3 500 bis 16 500 Patientinnen und Patienten

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

ca. 1 800 bis 8 500 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Zeposia (Wirkstoff: Ozanimod) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 30. Mai 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ozanimod ist durch in der Therapie von Erwachsenen mit Colitis ulcerosa erfahrenen Ärztinnen und Ärzte durchzuführen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers eine Checkliste für Ärzte, ein Leitfaden für Patienten und Betreuer sowie eine Patientenerinnerungskarte zur Verfügung zu stellen. Das Schulungs- und Informationsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Ozanimod potentiell auftretenden Nebenwirkungen sowie zur embryo-fetalen Toxizität.



4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ozanimod	23 496,32 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab	11 435,41 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	11 616,26 €
Golimumab	10 383,71 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	10 564,56 €
Infliximab	16 685,14 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	16 865,99 €
Ustekinumab	21 432,83 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	74,45 €
Gesamt	21 507,28 €
Vedolizumab	15 468,08 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	74,45 €
Gesamt	15 542,53 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2022)

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ozanimod	23 496,32 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab	11 435,41 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	11 616,26 €
Golimumab	10 383,71 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	10 564,56 €
Infliximab	16 685,14 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	16 865,99 €
Tofacitinib	12 566,75 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	12 747,60 €
Ustekinumab	21 432,83 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	74,45 €
Gesamt	21 507,28 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Vedolizumab	15 468,08 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	74,45 €
Gesamt	15 542,53 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. Mai 2022)

Sonstige GKV-Leistungen:

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

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. Juni 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 16. Juni 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 8. Dezember 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Ozanimod eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. März 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

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

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Ozanimod
- **Handelsname:** Zeposia
- **Therapeutisches Gebiet:** Colitis Ulcerosa (Krankheiten des Verdauungssystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.12.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.03.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.04.2022
- **Beschlussfassung:** Mitte Juni 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

! Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

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

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-12-15-D-769)

Modul 1

(pdf 462,09 kB)

Modul 2

(pdf 759,55 kB)

Modul 3

(pdf 1,92 MB)

Modul 4

(pdf 3,36 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ozanimod (Neues Anwendungsgebiet: Colitis Ulcerosa, vorbehandelte Patie
Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 2,66 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Ozanimod (Zeposia)

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

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ozanimod:

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ozanimod:

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

Stand der Information: Juni 2021

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

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.03.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 561,08 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.04.2022
 - Mündliche Anhörung: 25.04.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 14.04.2022 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

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

(doc 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.04.2022** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Ozanimod - 2021-12-15-D-769*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung wird am 25.04.2022 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 14.04.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

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

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ozanimod (Neues Anwendungsgebiet: Colitis Ulcerosa, vorbehandelte Patie

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 15.07.2020 (Verfahren abgeschlossen)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 25. April 2022 um 13:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Ozanimod (D-769)**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	04.04.2022
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	01.04.2022
Arena Pharmaceuticals Development GmbH	04.04.2022
Galapagos Biopharma Germany GmbH	04.04.2022
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG	04.04.2022
Dr. Falk Pharma	04.04.2022
Lilly Deutschland GmbH	05.04.2022
Prof. Dr. Zeißig, Technische Universität Dresden, Zentrum für Regenerative Therapien Dresden (CRTD)	04.04.2022
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)	05.04.2022
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.04.2022

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Herr Altmann	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Hagen	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Hohmann	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Schwenke	nein	ja	ja	nein	nein	nein
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Frau Dr. Gaupel	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Kliemt	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Arena Pharmaceuticals Development GmbH						
Herr Nielsen	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Galapagos Biopharma Germany GmbH						
Frau Helf	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Poker	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG						
Frau Dr. Fanter	ja	nein	nein	nein	nein	nein

Herr Dr. Kudernatsch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Dr. Falk Pharma						
Frau Heidenblut	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Klein	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Lilly Deutschland GmbH						
Frau Hüfner	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Söhnchen	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Prof. Dr. Zeißig, Technische Universität Dresden, Zentrum für Regenerative Therapien Dresden (CRTD)						
Herr Prof. Dr. Zeißig	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)						
-	-	-	-	-	-	-
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

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

Datum	1. April 2022
Stellungnahme zu	Ozanimod/Zeposia® Neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa Vorgangsnummer 2021-12-15-D-769
Stellungnahme von	<i>Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund:</p> <p>Zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V hat die Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (im Folgenden: BMS) am 08.12.2021 ein Dossier zum Wirkstoff Ozanimod beim G-BA eingereicht. Das Verfahren startete am 15.12.2021, und die Dossierbewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde am 15.03.2022 veröffentlicht [1].</p> <p>Die Nutzenbewertung sowie die vorliegende Stellungnahme beziehen sich auf das neue Anwendungsgebiet der Colitis ulcerosa:</p> <p>Ozanimod (Zeposia®) ist ein oral anzuwendender Sphingosin-1-Phosphat (S1P)-Rezeptormodulator, der zugelassen ist „zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben“ [2].</p> <p>Inhalte dieser Stellungnahme:</p> <p>Im ersten Teil dieses Dokuments geht BMS im Rahmen der allgemeinen Aspekte auf den therapeutischen Stellenwert von Ozanimod im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.</p> <p>Im zweiten Teil dieses Dokuments nimmt BMS Stellung zu spezifischen Aspekten der Dossierbewertung, die sich auf die Patientenzahlen in den für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen sowie auf die Therapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
(Berücksichtigung möglicher Dosisescalationen; Rabatte bei festbetragsregulierten Biologika) beziehen.	

Ozanimod als wichtige Erweiterung der Therapielandschaft im Anwendungsgebiet Colitis ulcerosa

Krankheitsbild:

Die Colitis ulcerosa (CU) ist eine meist schubförmig verlaufende chronisch entzündliche Darmerkrankung, die überwiegend schon im jungen Erwachsenenalter auftritt und die Betroffenen meist lebenslang begleitet [3, 4]. Sie stellt für die Patient:innen nicht nur aufgrund der direkten physischen Krankheitssymptome eine enorme Belastung dar, sondern insbesondere auch aufgrund der damit einhergehenden weitreichenden Auswirkungen auf das alltägliche Leben und die Lebensqualität [3, 5-7]. Charakteristisch für die CU ist die Entzündung der Kolon-Mukosa, die sich vom Rektum ausgehend bis auf das gesamte Kolon ausbreiten kann [3, 5, 8, 9]. Hierbei ist der Krankheitsverlauf zumeist durch eine Abfolge von Phasen der Remission und Phasen akuter Schübe geprägt [3, 10]. Aktive Krankheitsschübe äußern sich klinisch primär in Form von Durchfällen und rektalen Blutungen, häufig begleitet von abdominalen, teils krampfartigen Schmerzen und schmerzhaftem sowie imperativem Stuhldrang [3, 10, 11]. Bei mittelschwerer bis schwerer Krankheitsaktivität können systemische Begleitsymptome wie Gewichtsverlust, Fieber und Anämie hinzukommen [3, 11-13]. Zugrunde liegen der klinischen Symptomatik die entzündliche Aktivität der CU und die damit verbundenen charakteristischen Schädigungen der Mukosa, die sowohl endoskopisch als auch histologisch erkennbar sind und bis hin zu Erosionen und Ulzerationen reichen.

Ziel der CU-Therapie ist das Erreichen einer langfristigen Remission. Diese sollte neben der klinischen Symptomatik auch ein Abheilen der entzündeten Mukosa einschließen, da eine solche mit einer für die Patient:innen direkt relevanten besseren Prognose assoziiert ist, u. a. mit einer geringeren Rate an Rückfällen und Hospitalisierungen sowie einem verringerten Risiko für die Entwicklung kolorektaler Karzinome [10, 14-21]. Neben den konventionellen Therapieoptionen haben die

Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zur Behandlung der CU zur Verfügung stehenden zielgerichteten Therapieoptionen wie Tumornekrosefaktor (TNF)-α-Antagonisten (Adalimumab, Golimumab oder Infliximab) sowie die Wirkstoffe Vedolizumab, Ustekinumab und Tofacitinib für Patient:innen in den letzten Jahren weitreichende Verbesserungen gebracht. Die verfügbaren medikamentösen Optionen sind jedoch begrenzt und eine Heilung ist weiterhin nicht möglich. Als letzte Option oder im Falle besonders schwerer Krankheitsschübe oder Komplikationen kann die chirurgische Entfernung des entzündlich veränderten Darms erforderlich sein.</p> <p><u>Therapeutischer Bedarf:</u></p> <p>Ozanimod ist zugelassen für Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum (TNF-α-Antagonist, Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben. Für diese Patientenpopulation steht derzeit nur eine sehr begrenzte Zahl an Therapieoptionen weniger Wirkstoffklassen zur Verfügung. Eine besondere Problematik besteht hierbei darin, dass ein großer Teil der Patient:innen unter Behandlung mit den aktuell zugelassenen Arzneimitteln ein unzureichendes Ansprechen und/oder einen Wirkverlust im Laufe der Zeit aufweist [10, 22-28], u. a. aufgrund der möglichen Bildung neutralisierender <i>Anti-Drug</i>-Antikörper im Falle der Biologika [28-31]. Die Anwendung von Biologika ist für die Patient:innen zudem mit möglicherweise belastenden regelmäßigen Infusionen bzw. Injektionen verbunden. Weitere Einschränkungen hinsichtlich der verfügbaren Wirkstoffe ergeben sich aus den jeweiligen Kontraindikationen und Nebenwirkungsprofilen [22-26, 29].</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Insbesondere vor dem Hintergrund des chronischen, oft jahrzehntelangen Verlaufs der CU verbleiben für die betroffenen Patient:innen somit im Verlauf ihrer Erkrankung sukzessive immer weniger Therapiealternativen. Noch immer muss sich ca. ein Viertel der Patient:innen als letzter Option resektiven chirurgischen Eingriffen (Kolektomien) unterziehen [30, 31], die jedoch häufig keine Heilung bedeuten, sondern selbst mit einer Reihe von Folgeproblemen und Komplikationen verbunden sein können [3, 7, 10, 32].</p> <p>Zusammengefasst besteht somit im Anwendungsgebiet ein hoher Bedarf an Therapieoptionen, die aufgrund einer hohen Wirksamkeit, eines vorteilhaften Sicherheitsprofils und einer einfachen Einnahme einen breiten Einsatz zur langfristigen Remissionserhaltung nach Versagen der konventionellen Therapie ermöglichen. Außerdem können Patient:innen, die bereits auf fortgeschrittene Therapieoptionen (Biologika, Janus-Kinase-Inhibitoren) versagt haben, von Arzneimitteln mit einem neuen Wirkmechanismus profitieren.</p> <p><u>Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Ozanimod:</u></p> <p>Der patientenrelevante medizinische Nutzen von Ozanimod besteht insbesondere in der sowohl für Biologika-naive als auch Biologika-erfahrene Patient:innen demonstrierten hohen Wirksamkeit Ozanimods zur langfristigen Remissionserhaltung, einschließlich eines – auch endoskopisch und histologisch nachweisbaren – Abheilens der entzündeten Mukosa [33]. Dies bedeutet für die Patient:innen nicht nur eine langfristige Linderung oder Vermeidung der belastenden klinischen Symptome und eine damit einhergehende anhaltende Verbesserung der Lebensqualität, sondern insbesondere auch eine verbesserte Prognose für den weiteren Erkrankungsverlauf. Ozanimod verbindet eine hohe Wirksamkeit mit einem vorteilhaften Sicherheits- und</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verträglichkeitsprofil und einer einfachen, patientenfreundlichen oralen Darreichungsform [2, 33]. Ein im Kontext einer langfristigen Erhaltungstherapie weiterer wichtiger Aspekt ist die Tatsache, dass für Ozanimod als niedermolekularem Wirkstoff die Bildung von neutralisierenden <i>Anti-Drug</i>-Antikörpern keine Rolle spielt. Vor dem Hintergrund des oben geschilderten therapeutischen Bedarfs ist zudem von besonderer Bedeutung, dass Ozanimod einen im Anwendungsgebiet neuartigen Wirkmechanismus bietet, der Patient:innen mit vorherigem Therapieversagen auf andere Wirkstoffklassen eine neue Behandlungsperspektive eröffnet.</p> <p>Zusammenfassend stellt Ozanimod aufgrund seiner hohen Wirksamkeit für alle – sowohl Biologika-naive als auch -erfahrene – Patient:innen im Anwendungsgebiet, seines günstigen Sicherheitsprofils sowie seiner Eigenschaft als niedermolekularem Wirkstoff mit einfacher oraler Darreichung eine wichtige Erweiterung der Therapielandschaft der mittelschweren bis schweren aktiven CU dar.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Abschn . 3.1.3, S. 11-17	<p>Anzahl der Patient:innen in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</p> <p><u>Bewertung des IQWiG:</u></p> <p>Das IQWiG weist in seiner Bewertung der Herleitung der Größe der Zielpopulation von Ozanimod auf verschiedene potentielle Quellen von Unsicherheiten hin, die in den einzelnen Herleitungsschritten zu Über- und Unterschätzungen führen könnten. Zudem gibt das IQWiG an, dass Angaben, die auf der von BMS vorgelegten Routinedatenanalyse beruhen, nicht bewertbar seien, da hierzu keine separate Quelle vorgelegt wurde.</p> <p>Abschließend kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass die Patientenzahlen, die im Beschluss des G-BA zur Nutzenbewertung des Wirkstoffs Tofacitinib aus dem Jahr 2019 (Vorgangsnummer 2018-09-01-D-374 [34]) benannt werden, zu präferieren seien.</p> <p><u>Stellungnahme:</u></p> <p>Die in der Dossierbewertung beschriebenen möglichen Unsicherheiten in den einzelnen Herleitungsschritten basieren u. a. auf generellen methodischen Limitationen von Sekundärdatenanalysen, welche aufgrund des Fehlens belastbarer</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten der Zielpopulation in der GKV werden die Angaben aus dem Nutzenbewertungsverfahren zu Tofacitinib (Beschluss 21.02.2019) herangezogen.</p> <p>Auch die damals im Verfahren zu Tofacitinib vorgelegte GKV-Zielpopulation war mit Unsicherheiten behaftet. Trotz der Unsicherheiten werden die Zahlen aus dem Tofacitinib-Verfahren als weniger unsicher als die vom pharmazeutischen Unternehmer im vorliegenden Verfahren sowie die Zahlen des pharmazeutischen Unternehmers im Nutzenbewertungsverfahren zu Filgotinib (Beschluss vom 19.05.2022) bewertet.</p> <p>Auf Basis der bisher eingereichten Unterlagen zur GKV-Zielpopulation, unter Berücksichtigung der aktuellsten Quellen, ist davon auszugehen, dass sich die Anzahl der Patienten in beiden Patientenpopulation eher im oberen Bereich der Spanne bewegt.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Primärdaten im Anwendungsgebiet zur Herleitung der Patientenzahlen herangezogen wurden. Da die den verwendeten Datenquellen zugrundeliegende Methodik, methodische Limitationen und die sich daraus ergebenden Unsicherheiten bereits in Modul 3 des Dossiers an den entsprechenden Stellen der Herleitung diskutiert wurden, wird im Rahmen dieser Stellungnahme nicht näher auf diese eingegangen.</p> <p>Aus Sicht von BMS sind folgende Aspekte darüber hinaus anzumerken:</p> <p>Die von BMS vorgelegte Routinedatenanalyse der Gesundheitsforen Leipzig GmbH ist speziell für das Nutzendossier durchgeführt worden und an dieser Stelle erstmalig publiziert. Die Analyse ist mit wissenschaftlicher Unterstützung durch Abrechnungsspezialisten, Epidemiologen und andere Experten erstellt worden, und die Beschreibung in Modul 3 orientiert sich an den Empfehlungen für eine standardisierte, transparente und vollständige Berichterstattung von Sekundärdatenanalysen (STROSA). Nach Verständnis von BMS sind die Voraussetzungen für eine Bewertung daher gegeben.</p> <p>Zur Ermittlung der GKV-Patient:innen mit CU wurde im Wesentlichen der Versorgungsatlas-Bericht des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland herangezogen [35]. In diesem Bericht wurden bundesweite krankenkassenübergreifende Arzneiverordnungsdaten und</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vertragsärztliche Abrechnungsdaten für alle gesetzlich Versicherten im Zeitraum der Jahre 2012 bis 2018 analysiert. Anhand dieser Vollerhebung der deutschen GKV-Versicherten wurde für das aktuellste Berichtsjahr 2018 u. a. eine Diagnoseprävalenz ermittelt. Aus Sicht von BMS stellt dies die derzeit verlässlichste Quelle für Daten zu Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet dar, welche insbesondere durch den jüngeren Erhebungszeitraum die Aktualität der Analysen sicherstellt.</p> <p>Die im Dossier zu Ozanimod vorgelegte beste Schätzung der Gesamtzahl von GKV-Patient:innen im Anwendungsgebiet ist mit einer ermittelten Anzahl von 21.848 Patient:innen konsistent mit der vom IQWiG präferierten Spanne von 5.300–25.000 Patient:innen, die dem Beschluss des G-BA zur Nutzenbewertung des Wirkstoffs Tofacitinib (Vorgangsnummer 2018-09-01-D-374 [34]) zu entnehmen ist. Auch die im Dossier zu Ozanimod angegebenen besten Schätzwerte für die beiden Teilpopulationen CU1 (13.546 Patient:innen) und CU2 (8.302 Patient:innen) sind von den entsprechenden – im Beschluss zu Tofacitinib angegebenen – Spannen umfasst.</p>	
Abschn . 3.2, S. 18	<p>Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Berücksichtigung möglicher Dosisescalationen</p> <p><u>Bewertung des IQWiG:</u></p>	Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das IQWiG merkt in seiner Dossierbewertung an, dass sich für die Arzneimittelkosten der Wirkstoffe Adalimumab, Vedolizumab und Ustekinumab höhere Obergrenzen ergäben, wenn die gemäß den jeweiligen Fachinformationen möglichen Dosisescalationen berücksichtigt würden.</p> <p><u>Stellungnahme:</u> Ein großer Anteil der Patient:innen zeigt unter Behandlung mit den aktuell zugelassenen Therapeutika ein unzureichendes Ansprechen und/oder erlebt einen Wirkverlust im Laufe der Zeit [10, 22-28]. Im Falle der Biologika kann solch ein Wirkverlust u. a. durch die Bildung von neutralisierenden <i>Anti-Drug</i>-Antikörpern bedingt sein [28-31]. Oft ist in solchen Fällen eine Erhöhung der Dosis des Biologikums oder der Wechsel auf ein anderes Präparat erforderlich.</p> <p>BMS teilt die Auffassung des IQWiG, dass für eine sachgerechte Abbildung der Jahrestherapiekosten reale Ressourcenverbräuche angesetzt werden sollten, um den in der Realität anfallenden Versorgungsbedarf und die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten abzubilden.</p> <p>Gemäß den jeweiligen Fachinformationen kommen Eskalationen der Erhaltungsdosis im Falle eines unzureichenden oder</p>	<p>der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.</p> <p>Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.</p> <p>Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zugrunde. Für das Körpergewicht wird deshalb das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung ab 18 Jahren von 77 kg, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“, angenommen⁹. Folglich bleiben patientenindividuelle Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern, die</p>

⁹ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nachlassenden Therapieansprechens für die TNF-α-Antagonisten Adalimumab und Golimumab sowie für den Integrin-Inhibitor Vedolizumab und den Interleukin-Inhibitor Ustekinumab in Frage:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab: mögliche Erhöhung der Dosis von 40 mg jede zweite Woche auf 80 mg jede zweite Woche oder mögliche Erhöhung der Dosierungsfrequenz auf 40 mg jede Woche [22]. • Golimumab: für Patient:innen mit einem Körpergewicht < 80 kg mögliche Erhöhung der Dosis von 50 mg alle 4 Wochen auf 100 mg alle 4 Wochen. Für Patient:innen mit einem Körpergewicht \geq 80 kg ist generell die höhere Dosierung von 100 mg alle 4 Wochen empfohlen [25]. • Vedolizumab (intravenöse Darreichung): mögliche Erhöhung der Dosierungsfrequenz von 300 mg alle 8 Wochen auf 300 mg alle 4 Wochen [26]. • Ustekinumab: mögliche Erhöhung der Dosierungsfrequenz von 90 mg alle 12 Wochen auf 90 mg alle 8 Wochen [23]. <p>Bei der Darstellung der (theoretischen) Jahrestherapiekosten in Modul 3 des Dossiers zu Ozanimod wurden diese Dosisescalationen bei der Bestimmung der Arzneimittelkosten nicht berücksichtigt, da sie wie beschrieben keine regelhafte Dosisempfehlung darstellen, sondern nur im Falle eines unzureichenden oder nachlassenden Therapieansprechens in Frage kommen können. Der in der Praxis</p>	<p>gegebenenfalls über oder unter dem Durchschnittswert von 77 kg liegen, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>tatsächlich anfallende Verbrauch kann jedoch für Patient:innen mit einer Dosisescalation bis zu doppelt so hoch ausfallen, was entsprechend höhere Arzneimittelkosten für diese Patient:innen zur Folge hat.</p> <p>Wissenschaftliche Untersuchungen zeigen die Bedeutung des Problems: So berichtet eine aktuelle retrospektive deutsche Kohortenstudie über verschiedene Wirkstoffe hinweg einen Anteil an Patient:innen mit Dosisescalation von 58 % [36].</p> <p>Für den Wirkstoff Adalimumab wurde bereits im Rahmen der pivotalen randomisierten kontrollierten Studie ULTRA-2 bei ca. 27 % der auf eine Adalimumab-Behandlung randomisierten Patient:innen innerhalb eines Jahres eine Dosisescalation durchgeführt [37]. Aus einer metaanalytischen Zusammenfassung verschiedener Studien mit einer Beobachtungszeit von 12 bzw. 36 Monaten ergaben sich Dosisescalations-Raten von 29 % bzw. 34 % [38]. Im Versorgungsalltag liegt der Anteil an Patient:innen mit Dosisescalationen noch höher, wie Real-World-Daten belegen. So zeigte eine große retrospektive belgische Kohortenstudie, dass für 56 % der mit Adalimumab behandelten Patient:innen im Median bereits nach 2,8 Monaten eine mindestens vorübergehende Dosisescalation erforderlich war [39]. In der oben bereits erwähnten deutschen Kohortenstudie wird gar ein entsprechender Anteil von über 73 % berichtet [36].</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für Infliximab werden mit Adalimumab vergleichbare Dosisescalations-Raten in der klinischen Praxis berichtet [36, 38], auch wenn sich aus der Fachinformation keine Empfehlung für Dosisescalationen ableiten lässt.</p> <p>Für den dritten TNF-α-Antagonisten Golimumab ergibt sich aus der obigen deutschen Kohortenstudie ein Anteil an Patient:innen mit erforderlicher Dosisescalation von 19 % [36]. Zwei weitere Studien berichten Dosisescalationsraten von 9 % bzw. 27 % (zusammengefasst in [38]).</p> <p>Auch unter Behandlung mit Vedolizumab kommt es bei einem großen Anteil von Patient:innen zu einem nachlassenden Ansprechen im Laufe der Zeit (bei ca. 40 % der Patient:innen innerhalb von 12 Monaten), und etwa die Hälfte dieser Patient:innen profitiert von einer Dosisescalation [40, 41].</p> <p>Retrospektive Studien, die jedoch teilweise auch Patient:innen mit Morbus Crohn umfassen, berichten für Vedolizumab-behandelte Patient:innen Dosisescalations-Raten im Bereich von ca. 20–40 % [42-45]. Spezifisch für den deutschen Kontext wurde ein höherer Anteil an CU-Patient:innen mit einer Dosisescalation von 50 % berichtet [36].</p> <p>Für den erst seit Kurzem im Anwendungsgebiet verfügbaren Wirkstoff Ustekinumab ist die Datenlage im Hinblick auf Dosisescalationen in der Indikation CU noch begrenzt; jedoch</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zeichnet sich auch hier bereits deutlich ab, dass für einen signifikanten Anteil der Patient:innen eine Dosisescalation erforderlich ist. Verschiedene Studien, die allerdings auch für dieses Präparat teilweise Patient:innen mit Morbus Crohn einschließen, legen Dosisescalations-Raten innerhalb von 12 Monaten von etwa 20 % bis zu > 40 % nahe [42, 46, 47].	
Abschn . 3.2.3, S. 18 f. und Abschn . 3.2.5, S. 19 f.	<p>Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Rabatte bei festbetragsregulierten Biologika</p> <p><u>Bewertung des IQWiG:</u> Das IQWiG gibt an, dass die im Dossier „für Adalimumab und Infliximab (i. v. und s. c.) angegebenen Kosten [...] wegen der nicht berücksichtigten Rabatte auf Basis des Festbetrags überschätzt“ seien [1].</p> <p><u>Stellungnahme:</u> Aus Sicht von BMS ist die Darstellung der Arzneimittelkosten für die genannten festbetragsregulierten Wirkstoffe in Modul 3 des Dokuments korrekt und ein Ansetzen von Herstellerrabatten auf Basis des Festbetrags nicht sachgerecht. Bei festbetragsregulierten Arzneimitteln entfallen gemäß § 130a Abs. 3 SGB V die Herstellerrabatte nach § 130a Abs. 1 sowie Abs. 1a SGB V. Prinzipiell kann für festbetragsregulierte Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 3b SGB V ein Abschlag von 10 % des Abgabepreises des</p>	<p>Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern ein Festbetrag vorliegt, wird dieser der Kostenberechnung zugrunde gelegt.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>pharmazeutischen Unternehmers anfallen, sofern es sich um patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel handelt und der Rabatt nicht abgelöst ist.</p> <p>Für den festbetragsregulierten Wirkstoff Adalimumab kommt ein solcher Abschlag nach § 130a Abs. 3b SGB V nicht in Frage, da kein wirkstoffgleiches Arzneimittel zugelassen ist. Es sind lediglich Biosimilars zum Originator Humira® verfügbar, jedoch keine Bioidenticals, die aufgrund einer bezugnehmenden Zulassung, gleicher Ausgangsstoffe und eines gleichen Herstellungsprozesses als wirkstoffgleich angesehen werden könnten. Dementsprechend umfasst die Anlage 1 (Austauschbarkeit biotechnologisch hergestellter Arzneimittel) zum Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Abs. 2 SGB V zwischen dem GKV-Spitzenverband und dem Deutschen Apothekerverband keine austauschbaren, als wirkstoffgleich anzusehenden Arzneimittel zum Wirkstoff Adalimumab [48]. Auch der Lauer-Steuer ist zu entnehmen, dass für im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassene Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Adalimumab (Humira® und verfügbare Biosimilars) kein Rabatt anfällt.</p> <p>Für den Wirkstoff Infliximab erstreckt sich der Festbetrag nur auf Arzneimittel mit intravenöser Darreichungsform (Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, z. B. Remicade® oder Remsima®) [49]; die subkutane Darreichungsform des Fertigarzneimittels Remsima® (Injektionslösung in einer</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fertigspritze) ist hingegen nicht festbetragsreguliert. Für letzteres fällt daher ein Rabatt gemäß § 130a Abs. 1 Satz 1 SGB V in Höhe von 7 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers an, der entsprechend im Dossier berücksichtigt wurde. Bei Betrachtung der festbetragsregulierten Infliximab-Präparate mit intravenöser Darreichungsform zeigt sich, dass zum Originator Remicade® wiederum nur Biosimilars verfügbar sind, jedoch keine als wirkstoffgleich anzusehenden Bioidenticals. Es sei angemerkt, dass eines der Biosimilars gleichzeitig unter zwei Handelsnamen zugelassen wurde (Remsima® und Inflectra® [50, 51]) und vertrieben wird. Folglich werden die beiden Fertigarzneimittel Remsima® und Inflectra® in Anlage 1 zum Rahmenvertrag nach § 129 Abs. 2 SGB V als untereinander austauschbar aufgeführt [48]. Eine Austauschbarkeit und Wirkstoffgleichheit mit dem Originator Remicade® und anderen Infliximab-Präparaten ist jedoch nicht gegeben. Zusammenfassend fällt folglich für festbetragsregulierte Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Infliximab kein Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V an, wie auch der Lauer-Steuer zu entnehmen ist.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2022): Dossierbewertung Ozanimod (Colitis ulcerosa) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag A21-166. [Zugriff: 15.03.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5352/2021-12-15_%20Nutzenbewertung-IQWiG_Ozanimod_D-769.pdf.
2. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (2020): Zeposia® Hartkapseln (Ozanimod); Fachinformation. Stand: November 2021 [Zugriff: 24.11.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ (2012): Ulcerative colitis. *The Lancet*; 380(9853):1606-19.
4. Cohen RD, Yu AP, Wu EQ, Xie J, Mulani PM, Chao J (2010): Systematic review: the costs of ulcerative colitis in Western countries. *Aliment Pharmacol Ther*; 31(7):693-707.
5. da Silva BC, Lyra AC, Rocha R, Santana GO (2014): Epidemiology, demographic characteristics and prognostic predictors of ulcerative colitis. *World journal of gastroenterology*; 20(28):9458-67.
6. Irvine JE (2008): Quality of life of patients with ulcerative colitis: Past, present, and future. *Inflammatory Bowel Diseases*; 14(4):554-65.
7. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL, on behalf of EE (2013): The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *Journal of Crohn's and Colitis*; 7(4):322-37.
8. Kaur A, Goggolidou P (2020): Ulcerative colitis: understanding its cellular pathology could provide insights into novel therapies. *Journal of Inflammation*; 17(1):15.
9. Kayal M, Shah S (2020): Ulcerative Colitis: Current and Emerging Treatment Strategies. *Journal of clinical medicine*; 9(1):94.
10. Kucharzik T, Dignass AU, Atreya R, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K, et al. (2020): Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa (Stand August 2020). *Z Gastroenterol*; 58:e241-e326.
11. Danese S, Fiocchi C (2011): Ulcerative Colitis. *New England Journal of Medicine*; 365(18):1713-25.
12. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. (2017): Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *Journal of Crohn's and Colitis*; 11(6):649-70.
13. Peyrin-Biroulet L, Panés J, Sandborn WJ, Vermeire S, Danese S, Feagan BG, et al. (2016): Defining Disease Severity in Inflammatory Bowel Diseases: Current and Future Directions. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*; 14(3):348-54.e17.
14. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, Esser D, Wang Y, Lang Y, et al. (2011): Early Mucosal Healing With Infliximab Is Associated With Improved Long-term Clinical Outcomes in Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*; 141(4):1194-201.

15. Flores BM, O'Connor A, Moss AC (2017): Impact of mucosal inflammation on risk of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*; 86(6):1006-11.e8.
16. Mosli MH, Parker CE, Nelson SA, Baker KA, MacDonald JK, Zou GY, et al. (2017): Histologic scoring indices for evaluation of disease activity in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*; 5(5):CD011256-CD.
17. Pai RK, Jairath V, Vande Casteele N, Rieder F, Parker CE, Lauwers GY (2018): The emerging role of histologic disease activity assessment in ulcerative colitis. *Gastrointest Endosc*; 88(6):887-98.
18. Park S, Abdi T, Gentry M, Laine L (2016): Histological Disease Activity as a Predictor of Clinical Relapse Among Patients With Ulcerative Colitis: Systematic Review and Meta-Analysis. *The American journal of gastroenterology*; 111(12):1692-701.
19. Reinink AR, Lee TC, Higgins PD (2016): Endoscopic Mucosal Healing Predicts Favorable Clinical Outcomes in Inflammatory Bowel Disease: A Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*; 22(8):1859-69.
20. Shah SC, Colombel JF, Sands BE, Narula N (2016): Mucosal Healing Is Associated With Improved Long-term Outcomes of Patients With Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*; 14(9):1245-55.e8.
21. Bryant RV, Burger DC, Delo J, Walsh AJ, Thomas S, von Herbay A, et al. (2016): Beyond endoscopic mucosal healing in UC: histological remission better predicts corticosteroid use and hospitalisation over 6 years of follow-up. *Gut*; 65(3):408-14.
22. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2003): Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze / Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen (Adalimumab); Fachinformation. Stand: Juni 2021 [Zugriff: 02.11.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
23. Janssen-Cilag International NV (2009): Stelara® 45 mg Injektionslösung / STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Ustekinumab); Fachinformation. Stand: März 2021 [Zugriff: 02.11.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
24. MSD Sharp & Dohme GmbH (1999): Remicade® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Infliximab); Fachinformation. Stand: Juli 2021 [Zugriff: 02.11.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
25. MSD Sharp & Dohme GmbH (2009): Simponi® 50 mg Injektionslösung Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze (Golimumab); Fachinformation. Stand: Oktober 2020 [Zugriff: 02.11.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
26. Takeda GmbH (2014): Entyvio® 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Vedolizumab); Fachinformation. Stand: März 2021 [Zugriff: 02.11.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
27. Gordon JP, McEwan PC, Maguire A, Sugrue DM, Puellas J (2015): Characterizing unmet medical need and the potential role of new biologic treatment options in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease: a systematic review and clinician surveys. *Eur J Gastroenterol Hepatol*; 27(7):804-12.
28. Yanai H, Hanauer SB (2011): Assessing response and loss of response to biological therapies in IBD. *The American journal of gastroenterology*; 106(4):685-98.

29. Pfizer Pharma GmbH (2017): Xeljanz® 5 mg/ 10 mg Filmtabletten (Tofacitinib); Fachinformation. Stand: September 2021 [Zugriff: 02.11.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
30. Biondi A, Zoccali M, Costa S, Troci A, Contessini-Avesani E, Fichera A (2012): Surgical treatment of ulcerative colitis in the biologic therapy era. *World journal of gastroenterology*; 18(16):1861-70.
31. Gajendran M, Loganathan P, Jimenez G, Catinella AP, Ng N, Umapathy C, et al. (2019): A comprehensive review and update on ulcerative colitis. *Disease-a-month : DM*; 65(12):100851.
32. Beddy D, Dozois EJ, Pemberton JH (2011): Perioperative complications in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*; 17(7):1610-9.
33. Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens G, Wolf DC, Jovanovic I, Hanauer SB, et al. (2021): Ozanimod as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *The New England journal of medicine*; 385(14):1280-91.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (2019): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tofacitinib (neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa). [Zugriff: 16.03.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3678/2019-02-21_AM-RL-XII_Tofacitinib_D-374_BAnz.pdf.
35. Holstiege J, Klimke K, Akmatov MK, Kohring C, Dammertz L, Bätzing J (2021): Bundesweite Verordnungstrends biologischer Arzneimittel bei häufigen Autoimmunerkrankungen, 2012 bis 2018. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). Versorgungsatlas-Bericht Nr. 21/03. [Zugriff: 07.05.2021]. URL: <https://doi.org/10.20364/VA-21.03>.
36. Dignass A, Waller J, Cappelleri JC, Modesto I, Kissler A, Dietz L, et al. (2020): Living with ulcerative colitis in Germany: a retrospective analysis of dose escalation, concomitant treatment use and healthcare costs. *Journal of Medical Economics*; 23(4):415-27.
37. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, et al. (2012): Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*; 142(2):257-65.e1-3.
38. Guberna L, Nyssen OP, Chaparro M, Gisbert JP (2021): Frequency and Effectiveness of Empirical Anti-TNF Dose Intensification in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review with Meta-Analysis. *Journal of clinical medicine*; 10(10)
39. Van de Vondel S, Baert F, Reenaers C, Vanden Branden S, Amininejad L, Dewint P, et al. (2018): Incidence and Predictors of Success of Adalimumab Dose Escalation and De-escalation in Ulcerative Colitis: a Real-World Belgian Cohort Study. *Inflammatory Bowel Diseases*; 24(5):1099-105.
40. Peyrin-Biroulet L, Danese S, Argollo M, Pouillon L, Peppas S, Gonzalez-Lorenzo M, et al. (2019): Loss of Response to Vedolizumab and Ability of Dose Intensification to Restore Response in Patients With Crohn's Disease or Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*; 17(5):838-46.e2.
41. Shmidt E, Kochhar G, Hartke J, Chilukuri P, Meserve J, Chaudrey K, et al. (2018): Predictors and Management of Loss of Response to Vedolizumab in Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*; 24(11):2461-7.
42. Ehrenberg R, Griffith J, Theigs C, McDonald B (2020): Dose Escalation Assessment Among Targeted Immunomodulators in the Management of Inflammatory Bowel Disease. *J Manag Care Spec Pharm*; 26(6):758-65.

43. Long MD, Cohen RD, Smith TW, DiBonaventura M, Gruben D, Bargo D, et al. (2021): Retrospective Database Analysis: Dose Escalation and Adherence in Patients Initiating Biologics for Ulcerative Colitis. Digestive diseases (Basel, Switzerland);
44. Perry C, Fischer K, Elmoursi A, Kern C, Currier A, Kudravalli P, et al. (2021): Vedolizumab Dose Escalation Improves Therapeutic Response in a Subset of Patients with Ulcerative Colitis. Digestive diseases and sciences; 66(6):2051-8.
45. Vaughn BP, Yarur AJ, Graziano E, Campbell JP, Bhattacharya A, Lee JY, et al. (2020): Vedolizumab Serum Trough Concentrations and Response to Dose Escalation in Inflammatory Bowel Disease. Journal of clinical medicine; 9(10)
46. Dalal RS, Eस्कilsen S, Barnes EL, Pruce JC, Marcus J, Allegretti JR (2021): Predictors and Outcomes of Ustekinumab Dose Intensification in Ulcerative Colitis: A Multicenter Cohort Study. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association; 0(0)
47. Yang H, Li B, Guo Q, Tang J, Peng B, Ding N, et al. (2022): Systematic review with meta-analysis: loss of response and requirement of ustekinumab dose escalation in inflammatory bowel diseases. Aliment Pharmacol Ther; 00:1-14.
48. Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-SV) und Deutscher Apothekerverband e. V. (DAV) (2021): Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Absatz 2 SGB V. Fassung vom 1. Oktober 2021. [Zugriff: 21.03.2022]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/apotheken/20211220_Lesefassung_Rahmenvertrag_Arzn_eimittelversorgung_129_Abs.2_SGB_V_Stand_01.10.2021.pdf.
49. GKV-Spitzenverband (2022): Festbeträge und Zuzahlungsfreistellungsgrenzen. Stand: 01.01.2022. [Zugriff: 21.03.2022]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/arzneimittel_festbeträge_1/festbeträge_weitere_uebersichten_/Linien_2_0220101_sort_FB-Gruppe.pdf.
50. European Medicines Agency (EMA) (2013): Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) assessment report: Remsima. International non-proprietary name: Infliximab. Procedure No. EMEA/H/C/002576/0000. [Zugriff: 21.03.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rem-sima-epar-public-assessment-report_en-0.pdf.
51. European Medicines Agency (EMA) (2013): Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) assessment report: Inflectra. International non-proprietary name: Infliximab. Procedure No. EMEA/H/C/002778/0000. [Zugriff: 21.03.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/inflectra-epar-public-assessment-report_en.pdf.

5.2 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	01. April.2022
Stellungnahme zu	Ozanimod (Zeposia®)
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten:

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. März 2022 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Ozanimod (Zeposia®) (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA) in der Indikation Colitis ulcerosa veröffentlicht (https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/774/#nutzenbewertung). Die AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zur Nutzenbewertung des IQWiG nach §35a SGB V (IQWiG Bericht-Nr 1312).</p> <p>Ozanimod ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>Der G-BA hat folgende Subpopulationen und zweckmäßige Vergleichstherapien (ZVT) für das Indikationsgebiet festgelegt:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation aufweisen:	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">- ein TNF-α-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab <p>2. Erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen</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).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 4	<p>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapien</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss legt für beide definierte Patientenpopulationen folgende ZVTs fest: Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab oder Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab.</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>AbbVie ist der Auffassung, dass Tofacitinib keinen Bestandteil des ZVT Korbs in diesem Anwendungsgebiet abbilden sollte.</p> <p>In dem Nutzenbewertungsverfahren zu Tofacitinib in der CU wurde seitens des G-BA kein ZN attestiert (1).</p> <p>Des Weiteren wurden auf Grund der Ergebnisse einer großen, randomisierten Nicht-Unterlegenheitsstudie zur Bewertung der Sicherheit von Tofacitinib (2x 5 mg täglich oder 2x 10 mg täglich) im Vergleich zu einem anti-TNF Inhibitor in Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA), die 50 Jahre oder älter waren und mindestens einen zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor</p>	<p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur vorliegenden Nutzenbewertung von Ozanimod wurde von Seiten der klinischen Fachexperten ausgeführt, dass der derzeitige klinische Stellenwert von Tofacitinib zur Behandlung von Erwachsenen in Patientenpopulation a) auch unter Berücksichtigung der bekannten Nebenwirkungen—nicht mehr mit den weiteren genannten Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie vergleichbar ist. Der JAK-Inhibitor Tofacitinib stellt somit, auch unter Berücksichtigung des laufenden PRAC-Verfahrens der EMA zum Klasseneffekt der JAK-Inhibitoren, zum jetzigen Zeitpunkt für <u>a) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation aufweisen,</u> keine gleichermaßen zweckmäßige Therapieoption dar.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 18	<p>Kostendarstellung</p> <p>Der pU macht in seinem Dossier für alle Wirkstoffe Kostenangaben für die Erhaltungstherapie. In der Nutzenbewertung werden ebenfalls ausschließlich die Angaben zu den Folgejahren dargestellt und bewertet.</p> <p>Bei der Darstellung der Kosten stellt der pU keine Kosten für mögliche Dosiserhöhungen der Wirkstoffe Adalimumab, Ustekinumab und Vedolizumab (i.v.) dar. Unter Berücksichtigung dessen wird in der Nutzenbewertung darauf hingewiesen, dass sich dadurch bedingt höhere Verbräuche sowie Kosten ergeben können, die als Obergrenze angesetzt werden können.</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>AbbVie stimmt zu, dass gemäß den Fachinformationen von Adalimumab, Ustekinumab und Vedolizumab (i. v.) eine Erhöhung der Dosierung bzw. Dosisfrequenz bei Eintreten eines Wirkverlust zu berücksichtigen ist und die Kosten der Obergrenze daher bei den Wirkstoffen unterschätzt sind.</p> <p>Ergänzend bei der Dosierung von Golimumab sei darauf hingewiesen, dass entsprechend Fachinformation auch Patienten</p>	<p>Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.</p> <p>Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.</p> <p>Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zugrunde. Für das Körpergewicht wird deshalb das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung ab 18 Jahren von 77 kg, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“,</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mit weniger als 80 kg bei unzureichendem Ansprechen von einer Behandlung mit 100 mg alle 4 Wochen profitieren können (5). Diese Dosierung findet demnach regelhaft Anwendung bei Patienten ab einem Körpergewicht von 80 kg und ebenfalls bei Patienten mit weniger als 80 kg, welche unzureichend auf eine Dosierung von 50 mg alle 4 Wochen angesprochen haben.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> AbbVie kommt daher zu dem Schluss, dass für die Wirkstoffe Adalimumab, Ustekinumab und Vedolizumab (i. v.) die höheren Kosten als Obergrenze anzusetzen sind, ergänzend aber auch für Golimumab.</p>	<p>angenommen¹⁰. Folglich bleiben patientenindividuelle Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern, die gegebenenfalls über oder unter dem Durchschnittswert von 77 kg liegen, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.</p>
S. 19	<p>Beachtung der Rabatte auf Basis des Festbetrags in den Therapiekosten</p> <p>Das IQWiG verweist darauf, dass die Arzneimittelkosten für Adalimumab und Infliximab (i.v. und s.c.) wegen der nicht berücksichtigten Rabatte auf Basis des Festbetrags überschätzt sind.</p> <p><u>Anmerkung:</u></p>	<p>Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach</p>

¹⁰ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für Arzneimittel, für die ein Festbetrag auf Grund von § 35 SGB V festgesetzt ist, gelten nach § 130a Abs. 3 SGB V die Herstellerrabatte nach § 130a Abs. 1, 1a und 2 SGB V nicht.</p> <p>Die Rabatte nach § 130a Abs. 3b SGB V finden nur dann Anwendung, soweit mindestens zwei patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel mit unterschiedlichen Warenzeichen in Verkehr gebracht werden. Daher fallen Rabatte nach § 130a Abs. 3b SGB V für biotechnologische Original-Arzneimittel und sog. Biosimilars von vorneherein nicht an. Lediglich im Falle von sog. Bioidenticals (wirkstoffgleichen biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln) können Rabatte nach § 130a Abs. 3b SGB V ausnahmsweise anfallen. Darüber hinaus können die Rabatte nach § 130a Abs. 3b SGB V durch eine entsprechende Senkung des Listenpreises vermindert werden oder gelten nicht, sofern der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer mindestens 30% niedriger ist als der gültige Festbetrag.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Es liegt aus Sicht von AbbVie keine Überschätzung der Arzneimittelkosten für Adalimumab und Infliximab vor, da sowohl Herstellerrabatte als auch Generikarabatte für die betroffenen Wirkstoffe nicht anfallen.</p>	<p>Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern ein Festbetrag vorliegt, wird dieser der Kostenberechnung zugrunde gelegt.</p>

Literaturverzeichnis

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

5.3 Stellungnahme der Arena Pharmaceuticals Development GmbH

Datum	04.04.2022
Stellungnahme zu	Ozanimod / Zeposia®
Stellungnahme von	<i>Arena Pharmaceuticals Development GmbH</i> <i>Theilerstrasse 1a</i> <i>6300 Zug</i> <i>Schweiz</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arena Pharmaceuticals Development GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. März 2022 eine Nutzenbewertung zu Ozanimod (Zeposia®) von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA veröffentlicht.</p> <p>Zeposia® ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt:</p> <p>Teilpopulation 1:</p> <p>Bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben</p> <p>Ein TNF-α-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab</p> <p>Teilpopulation 2</p> <p>Bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf ein Biologikum (TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) oder einen JAK-Inhibitor unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diesen nicht</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt die Ergebnisse der Studie TRUE NORTH vor, bei der es sich um eine randomisierte, doppelblinde, 2-phasige (Induktions- und Erhaltungsphase) Studie zum Vergleich von Ozanimod mit Placebo handelt.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten unter Behandlung mit Placebo in der Studie TRUE NORTH ist eine aktive Therapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht umgesetzt. Die Studie ist somit nicht geeignet, um den Zusatznutzen von Ozanimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu bewerten.</p> <p>Daraus ergibt sich für beide Patientenpopulationen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ozanimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Arena Pharmaceuticals Development GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vertragen haben Vedolizumab oder Tofacitinib oder ein TNF-α-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Ustekinumab, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n).</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Die vorgelegte Studie TRUE NORTH wird vom Institut mit der Begründung einer nicht hinreichend umgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht herangezogen.</p> <p>Der Hersteller beansprucht hingegen einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p> <p>Ozanimod zeigt eine gute Wirksamkeit und ein vorteilhaftes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil mit einer oralen Darreichungsform, was den breiten Einsatz des Wirkstoffs begünstigt. So stellt Ozanimod zum einen eine wirksame und gut verträgliche Therapieoption zur langfristigen Behandlung von Patienten dar, die sich in einem noch frühen Stadium des Krankheitsverlaufs befinden, aber auch als Second Line Therapie für Patienten die mit einer konventionellen Therapie nicht mehr ausreichend behandelt werden können.</p> <p>In beiden Studienphasen wurden für alle acht Dimensionen des SF-36 mindestens numerisch stärkere Verbesserungen im Vergleich zum Baseline-Wert für mit Ozanimod behandelte Patienten beobachtet. Zum Ende der Induktionsphase war der Behandlungsunterschied in fast allen Dimensionen, auch statistisch signifikant.</p> <p>Auch wenn durch die Placebo kontrollierte TRUE NORTH sich formal kein Zusatznutzen gegenüber der zVT ableiten lässt, so sind doch die</p>	

Stellungnehmer: Arena Pharmaceuticals Development GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
medizinischen und patientenrelevanten Vorteile ersichtlich und ein beanspruchter „nicht quantifizierbarer“ durchaus gerechtfertigt	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arena Pharmaceuticals Development GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.4 Stellungnahme der Galapagos Biopharma Germany GmbH

Datum	04. April 2022
Stellungnahme zu	Ozanimod (Zeposia®)
Stellungnahme von	<i>Galapagos Biopharma Germany GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15.03.2021 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Ozanimod (Zeposia®) gemäß § 35a SGB V [1]. Der Wirkstoff wurde in der Indikation Colitis Ulcerosa bewertet und wurde bereits im Jahr 2020 für erwachsene Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose mit aktiver Erkrankung zugelassen.</p> <p>Gilead Sciences Inc. und Galapagos NV haben zusammen den Januskinase-Inhibitor (JAKi) Filgotinib (Jyseleca®) entwickelt. Gilead Sciences GmbH hat das Arzneimittel Jyseleca® mit dem Wirkstoff Filgotinib zum 15.10.2020 in Deutschland erstmalig in Verkehr gebracht. Die Vertriebsrechte von Jyseleca® wurden im Jahr 2021 auf Galapagos Biopharma Germany GmbH (nachfolgend Galapagos genannt) übertragen. Jyseleca® ist u. a. angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa bei 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 [2]. Am 01.12.2021 wurde das Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Filgotinib in dem neuen Anwendungsgebiet Colitis ulcerosa bei vorbehandelten Patienten gestartet. Die Beschlussfassung hierfür wird Mitte Mai 2022 erwartet.</p> <p>Galapagos nimmt daher nachfolgend Stellung zur Nutzenbewertung des IQWiG für den Wirkstoff Ozanimod (Zeposia®).</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 16f Z. 6f S. 16 Z. 6-20	<p><u>Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)</u></p> <p><u>Anmerkung des IQWiG:</u></p> <p>Das IQWiG merkt in seiner Nutzenbewertung zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation folgendes an:</p> <p>Zu Schritt 4: Ermittlung der Zielpopulationen für Fragestellung 1 und 2</p> <p>„Die aus dem Dossier im Verfahren zu Tofacitinib herangezogenen Anteile aus einer vom damaligen pU in Auftrag gegebenen GKV-Routinedatenanalyse berücksichtigen ausschließlich Patientinnen und Patienten, die im Betrachtungsjahr ein Biologikum erhalten haben (sowohl erstmalig als auch als Wechsler). Aufgrund dieser Operationalisierung bleiben diejenigen Patientinnen und Patienten für die Fragestellung 1 unberücksichtigt, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, jedoch (noch) nicht auf Biologikum umgestellt wurden.</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten der Zielpopulation in der GKV werden die Angaben aus dem Nutzenbewertungsverfahren zu Tofacitinib (Beschluss 21.02.2019) herangezogen.</p> <p>Auch die damals im Verfahren zu Tofacitinib vorgelegte GKV-Zielpopulation war mit Unsicherheiten behaftet. Trotz der Unsicherheiten werden die Zahlen aus dem Tofacitinib-Verfahren als weniger unsicher als die vom pharmazeutischen Unternehmer im vorliegenden Verfahren sowie die Zahlen des pharmazeutischen Unternehmers im Nutzenbewertungsverfahren zu Filgotinib (Beschluss vom 19.05.2022) bewertet.</p> <p>Auf Basis der bisher eingereichten Unterlagen zur GKV-Zielpopulation, unter Berücksichtigung der aktuellsten Quellen, ist davon auszugehen, dass sich die Anzahl der Patienten in beiden Patientenpopulation eher im oberen Bereich der Spanne bewegt.</p>

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es ist nicht nachvollziehbar, dass der pU für Fragestellung 1 in seiner Berechnung den Anteilswert von 66% auf die Untergrenze der Anzahl aus Schritt 3 und den Anteilswert von 58% auf die entsprechende Obergrenze überträgt. Die umgekehrte Vorgehensweise hätte eine breitere Spanne der für Fragestellung 1 resultierenden Anzahl zur Folge und würde eine Unsicherheit besser abbilden.“</p> <p>Die vom pU aus der Routinedatenanalyse der GFL herangezogenen Anteile 58% für Fragestellung 1 und 42% für Fragestellung 2 sind nicht bewertbar.“</p> <p><u>Position Galapagos:</u></p> <p>Galapagos vertritt insgesamt den Standpunkt, dass die Ableitung der GKV-Zielpopulation anhand der dargestellten Berechnungen grundsätzlich adäquat und nachvollziehbar ist. Anhand der im Dossier dargestellten Berechnungen konnte die Vorgehensweise des pU für Schritt 4 jedoch nur bedingt nachvollzogen werden. Warum der pU für Fragestellung 1 in seiner Berechnung den Anteilswert von 66% auf die Untergrenze der Anzahl aus Schritt 3 und den Anteilswert von 58% auf die entsprechende Obergrenze überträgt und nicht umgekehrt ist nicht nachvollziehbar.</p>	

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Generell erscheint die Verwendung der Anteilswerte aus der vom pU beauftragten Kassendatenanalyse sinnvoll insbesondere aufgrund ihrer Aktualität. Die Analysedatenbank umfasst Abrechnungsinformationen im Zeitraum von 2012 bis 2019 und erlaubt die Beobachtung der Inanspruchnahme von Leistungen der GKV sowie den Diagnoseverlauf von Versicherten über einen langen Zeitraum. Da die Quelle jedoch nicht einsehbar ist, sind die Angaben zu der für die jeweilige Obergrenze der Fragestellungen 1 und 2 verwendeten Werte nur bedingt nachvollziehbar.</p> <p>Für die im Nutzendossier zum Wirkstoff Tofacitinib beschriebene Analyse wurden für Schritt 4 Anteile von 66% (CU1) und 34% (CU2) berichtet [3]. Im Nutzendossier zum Wirkstoff Ozanimod ergeben sich aus der beauftragten Kassendatenanalyse der GFL ähnliche Anteile von 58% (CU1) und 42% (CU2). Die im Nutzendossier zum Wirkstoff Filgotinib verwendeten Anteilswerte von jeweils 50% für beide Teilpopulationen wurde näherungsweise in Ermangelung weiterer belastbarer, aktuellerer Quellen aus neueren Literaturdaten ermittelt.</p> <p>Zusammengefasst ergeben sich für die beiden Teilpopulationen a) und b) folgende Patientenzahlen in der GKV, für die eine Behandlung mit dem jeweils zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das jeweilige Dossier bezieht, gemäß Zulassung, infrage kommt:</p>	

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																									
	<table border="1" data-bbox="291 577 1169 1088"> <thead> <tr> <th>Bezeichnung der Therapie (Quelle)</th> <th>Bezeichnung der Patientengruppe^a</th> <th>Anteilswert</th> <th>Anzahl Patienten in der GKV</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Filgotinib</td> <td>Teilpopulation a</td> <td>50%</td> <td>4.892-10.539</td> </tr> <tr> <td>Teilpopulation b</td> <td>50%</td> <td>4.892-10.539</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Tofacitinib</td> <td>CU1</td> <td>66%</td> <td>3.542-16.484</td> </tr> <tr> <td>CU2</td> <td>34%</td> <td>1.825-8.492</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Ozanimod</td> <td>CU1</td> <td>62% (58%-66%)</td> <td>8.908–19.325</td> </tr> <tr> <td>CU2</td> <td>38% (34%-42%)</td> <td>4.589–13.994</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="291 1107 1169 1370"> a: Die beiden Teilpopulationen wurden wie folgt definiert: Teilpopulation a (entspricht CU1): Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben. Teilpopulation b(entspricht CU2): Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF-α-Inhibitor oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor), unzureichend </p>	Bezeichnung der Therapie (Quelle)	Bezeichnung der Patientengruppe ^a	Anteilswert	Anzahl Patienten in der GKV	Filgotinib	Teilpopulation a	50%	4.892-10.539	Teilpopulation b	50%	4.892-10.539	Tofacitinib	CU1	66%	3.542-16.484	CU2	34%	1.825-8.492	Ozanimod	CU1	62% (58%-66%)	8.908–19.325	CU2	38% (34%-42%)	4.589–13.994	
Bezeichnung der Therapie (Quelle)	Bezeichnung der Patientengruppe ^a	Anteilswert	Anzahl Patienten in der GKV																								
Filgotinib	Teilpopulation a	50%	4.892-10.539																								
	Teilpopulation b	50%	4.892-10.539																								
Tofacitinib	CU1	66%	3.542-16.484																								
	CU2	34%	1.825-8.492																								
Ozanimod	CU1	62% (58%-66%)	8.908–19.325																								
	CU2	38% (34%-42%)	4.589–13.994																								

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<div data-bbox="293 528 1167 587" style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> <p>angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben.</p> </div> <p>Insgesamt liegen die Anzahlen der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation vornehmlich für die Fragestellung 1 sowohl in der Unter- als auch in der Obergrenze im Dossier für den Wirkstoff Ozanimod höher als die im Nutzendossier für Filgotinib berechneten Anzahlen. Die Abweichung ist dabei insbesondere darin begründet, dass die in Schritt 3 verwendeten Anteilswerte (6,12% bis 11,09%) im Vergleich höher liegen als im vergleichbaren Schritt im Verfahren zu Filgotinib (3,9% bis 6,5%). Für die im Nutzendossier für Filgotinib verwendete Obergrenze des Anteils der mit fortgeschrittenen Therapien sowohl ambulant als auch stationär behandelten Patienten (Biologika Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Vedolizumab und JAK-Inhibitor Tofacitinib) wurde dabei in einer aktuellen retrospektiven Analyse von AOK PLUS-Daten 2019 evaluiert [4]. Die Daten für die retrospektive Analyse wurden im Zeitraum vom 01. Januar 2015 bis 31. Dezember 2019 erhoben.</p>	

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 18 Z. 8-9	<p><u>Anmerkung des IQWiG:</u> „In der vorliegenden Bewertung werden ausschließlich die Angaben zu den Folgejahren dargestellt und bewertet.“</p> <p><u>Position Galapagos:</u> Bei der Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven CU bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben, handelt es sich um eine kontinuierliche Therapie. Die Zulassungsstudie TRUE NORTH beinhaltet zwei separate Studienphasen: Induktions- und Erhaltungsphase, wobei die Induktionsphase auf 10 Wochen und die Erhaltungsphase auf 42 Wochen beschränkt ist. Der pU hat für die Herleitung der Jahrestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittels Ozanimod (Zeposia®) sowie für die zweckmäßigen Vergleichstherapien Adalimumab, Infliximab, Golimumab, Vedolizumab, Tofacitinib und Ustekinumab ausschließlich die Erhaltungsphase betrachtet.</p> <p>Eine ausschließliche Darstellung und Bewertung der Kosten für die Folgejahre ist jedoch aus Sicht von Galapagos nicht sachgerecht. Dies ist dadurch begründet, dass die Behandlung im vorliegenden Indikationsgebiet vielfach durch unterschiedliche Dosierungen in</p>	<p>Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.</p> <p>Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.</p> <p>Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zugrunde. Für das Körpergewicht wird deshalb das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung ab 18 Jahren von 77 kg, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“,</p>

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Induktionstherapie und der Folgetherapie gekennzeichnet ist. Die unterschiedliche Dosierung in der Induktionstherapie kann in höheren Jahrestherapiekosten für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) im Induktionsjahr resultieren [5].</p> <p>Bei den zweckmäßigen Vergleichstherapien Adalimumab, Ustekinumab und Vedolizumab besteht gemäß der jeweiligen Fachinformation in der Erhaltungstherapie die Besonderheit, dass bei Nicht-Ansprechen auf die vorgesehene Erhaltungsdosis oder bei einem Wirkverlust, die Dosierung angepasst werden kann [6-10]. Der Patient erhält dabei eine höhere Dosis in Form einer erhöhten Wirkstoffmenge des Arzneimittels pro Gabe oder die Verabreichung erfolgt in erhöhter Frequenz. Bei der sogenannten „Dosisescalation“ kumuliert sich daher die verabreichte Wirkstoffmenge und eröffnet die Möglichkeit den Jahresverbrauch in einer Spanne auszuweisen. Gemäß Danese et al. (2019) wurde festgestellt, dass bei rund 19-40% der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU in den ersten zwei Jahren eine Dosisanpassung erfolgt [11]. Im Rahmen der TNF-α-Induktionstherapie versagen 19-58% der Patienten primär auf die Induktionstherapie [11]. Zusätzlich zu den Patienten mit primärem Therapieversagen müssen Patienten, die initial auf eine TNF-α-Inhibitor-Therapie angesprochen haben, diese aufgrund eines</p>	<p>angenommen¹¹. Folglich bleiben patientenindividuelle Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern, die gegebenenfalls über oder unter dem Durchschnittswert von 77 kg liegen, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.</p>

¹¹ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sekundären Therapieversagens (17-22%) oder unerwünschter Ereignisse (<10%) abbrechen. So konnte in einer „real world-Beobachtung“ aus Graz bei Patienten mit CU in nur ca. 50% der Fälle nach einem Jahr noch eine TNF-Antikörper-Therapie fortgeführt werden [12]. Bei einem sekundären Verlust des Ansprechens kann dieses durch eine Erhöhung der Dosis, eine Verringerung des Dosierungsintervalls oder einen Wechsel zu einem anderen TNF-Antikörper („Zweitlinientherapie“) erfolgreich überwunden werden [11].</p> <p>Aufgrund des hohen Anteils der Nicht-Ansprecher beziehungsweise der Patienten, die während der Erhaltungstherapie einen Wirkverlust aufweisen, ist es wichtig die Anwendungsmöglichkeit der Dosisescalation bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten ebenfalls zu berücksichtigen.</p> <p>Der Zusammenhang von hohen Abbruchraten beziehungsweise Wirkversagen im ersten Jahr [11] mit unterschiedlich hohen Jahrestherapiekosten im Induktions- und Folgejahr, macht eine gesonderte Darstellung von Induktions- und Folgejahr erforderlich, um eine sachgerechte Abschätzung der Kosten für die GKV abzuleiten.</p> <p>Diese Besonderheit hat sowohl der pU als auch das IQWiG vollständig außer Acht gelassen.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ozanimod (Colitis ulcerosa) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (IQWiG-Berichte-Nr. 1312). 2022.
2. Galapagos NV. Fachinformation Jyseleca® (Filgotinib) 100 mg/ 200 mg Filmtabletten. Stand: Dezember 2021.
3. Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 3B: Tofacitinib (Xeljanz®) zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2552/2018-08-14_Modul3B_Tofacitinib.pdf. [Zugriff am: 04.04.2022]
4. Mueller S, Khalid J, Patel H, Wilke T, Dittmar A. A retrospective claims analysis on the prevalence and incidence of ulcerative colitis in Germany and the frequency of advanced therapy use. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2021;15(Supplement_1):S587–S8.
5. Galapagos Biopharma Germany GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 3A: Filgotinib (Jyseleca®) zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5299/2021_12_01_Modul3_Filgotinib.pdf. [Zugriff am: 04.04.2022]
6. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Humira® (Adalimumab) 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: Juni 2021.
7. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Humira® (Adalimumab) 80 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/ 80 mg Injektionslösung im Fertigpen. Stand: Juni 2021.
8. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation STELARA® (Ustekinumab) 90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: März 2021.
9. Takeda Pharma A/S. Fachinformation Entyvio® (Vedolizumab) 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2021.
10. Takeda Pharma A/S. Fachinformation Entyvio® (Vedolizumab) 108 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Entyvio® (Vedolizumab) 108 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. Stand: Oktober 2021.
11. Danese S, Allez M, van Bodegraven AA, Dotan I, Gisbert JP, Hart A, et al. Unmet medical needs in ulcerative colitis: an expert group consensus. *Digestive Diseases*. 2019;37(4):266-83.
12. Blesl A, Binder L, Högenauer C, Wenzl H, Borenich A, Pregartner G, et al. Limited long-term treatment persistence of first anti-TNF therapy in 538 patients with inflammatory bowel diseases: a 20-year real-world study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2021;54(5):667-77.

5.5 Stellungnahme der Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Datum	04.04.2022
Stellungnahme zu	Ozanimod / Zeposia®
Stellungnahme von	Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG Potsdamer Str. 125 10783 Berlin Deutschland

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

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

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Insbesondere soll im Folgenden auf die Bestimmung der Patientenzahlen in der Zielpopulation eingegangen werden. Vor dem Hintergrund der kürzlich veröffentlichten Nutzenbewertung des IQWiG zum Arzneimittel Filgotinib der Galapagos Biopharma Germany GmbH (nachfolgend Galapagos) in der gleichen Indikation (3) und im Einklang mit der von Takeda hierzu erstellten Stellungnahme (4) ist eine einheitliche Betrachtung der Epidemiologie unter Berücksichtigung aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse sachgerecht.</p>	
<p>Das IQWiG führt mehrere kritische Punkte zur Ableitung der Zielpopulation auf (5). Letztlich kommt es wie schon beim Filgotinib-Verfahren (3) zum Schluss, dass eher die Patientenzahlen eines vorigen Verfahrens von Tofacitinib (6) herangezogen werden sollten. Als Hauptgrund hierfür führt das IQWiG an, dass die zentrale Krankenkassendatenanalyse (GFL Analyse), welche von BMS für das vorliegende Dossier erstellt worden ist, nicht bewertbar ist. Daher sieht das IQWiG die Bestimmung der Zielpopulation für beide Fragestellungen im vorliegenden Dossier kritisch.</p> <p>Zielpopulation für Fragestellung 1:</p> <p>Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa an, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation aufweisen.</p> <p>Zielpopulation für Fragestellung 2:</p> <p>Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (Tumornekrosefaktor-alpha [TNF-α]-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor)</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten der Zielpopulation in der GKV werden die Angaben aus dem Nutzenbewertungsverfahren zu Tofacitinib (Beschluss 21.02.2019) herangezogen.</p> <p>Auch die damals im Verfahren zu Tofacitinib vorgelegte GKV-Zielpopulation war mit Unsicherheiten behaftet. Trotz der Unsicherheiten werden die Zahlen aus dem Tofacitinib-Verfahren als weniger unsicher als die vom pharmazeutischen Unternehmer im vorliegenden Verfahren sowie die Zahlen des pharmazeutischen Unternehmers im Nutzenbewertungsverfahren zu Filgotinib (Beschluss vom 19.05.2022) bewertet.</p> <p>Auf Basis der bisher eingereichten Unterlagen zur GKV-Zielpopulation, unter Berücksichtigung der aktuellsten Quellen, ist davon auszugehen, dass sich die Anzahl der Patienten in beiden Patientenpopulation eher im oberen Bereich der Spanne bewegt.</p>

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation aufweisen.</p> <p>Unter Berücksichtigung wesentlicher Aspekte des Filgotinib-Verfahrens, wie das Konzept des Therapieversagens unter fortgeschrittenen Therapien (7), empfiehlt Takeda eine Anpassung der von BMS vorlegten Patientenzahlen basierend auf dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis; im Gegensatz zum Rückbezug auf historische Werte aus dem Tofacitinib-Verfahren (6).</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 15	<p>Zu Schritt 2: Anteil erwachsener Patientinnen und Patienten</p> <p><u>IQWiG:</u></p> <p>Wie in der Nutzenbewertung zum Verfahren von Tofacitinib (8) beschrieben, ging aus der vom damaligen pU in Auftrag gegebenen Routinedatenanalyse eine deutlich höhere Prävalenz bei Betroffenen im Alter > 20 im Vergleich zu jenen im Alter von ≤ 19 Jahren hervor. Daher führt die Übertragung eines Anteils der Erwachsenen an der deutschen Gesamtbevölkerung (vom pU herangezogene Untergrenze: 83,51 %) auf die in Schritt 1 ermittelte Patientenzahl mit Colitis ulcerosa zu einer potenziellen Unterschätzung.</p> <p><u>Anmerkung Takeda:</u></p> <p>Takeda teilt die Einschätzung des IQWiG, insbesondere vor dem Hintergrund, dass Schätzer für den Anteil Erwachsener innerhalb der Colitis-Ulcerosa-Patienten vorliegen (8) (9). Allerdings ist nur der genaue Wert aus einer dieser Quellen öffentlich einsehbar; mit 98,45% ist der Anteil aus der von BMS in Auftrag gegebenen Kassendatenanalyse GFL sehr hoch. In Anbetracht der Tatsache, dass sich die Erkrankung erst im Laufe des Lebens manifestiert und</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten der Zielpopulation in der GKV werden die Angaben aus dem Nutzenbewertungsverfahren zu Tofacitinib (Beschluss 21.02.2019) herangezogen.</p> <p>Auch die damals im Verfahren zu Tofacitinib vorgelegte GKV-Zielpopulation war mit Unsicherheiten behaftet. Trotz der Unsicherheiten werden die Zahlen aus dem Tofacitinib-Verfahren als weniger unsicher als die vom pharmazeutischen Unternehmer im vorliegenden Verfahren sowie die Zahlen des pharmazeutischen Unternehmers im Nutzenbewertungsverfahren zu Filgotinib (Beschluss vom 19.05.2022) bewertet.</p> <p>Auf Basis der bisher eingereichten Unterlagen zur GKV-Zielpopulation, unter Berücksichtigung der aktuellsten Quellen, ist davon auszugehen, dass sich die Anzahl der Patienten in beiden Patientenpopulation eher im oberen Bereich der Spanne bewegt.</p>

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>„Heilungsraten“ vernachlässigbar gering einzuschätzen sind, ist eine Unterschätzung des Anteils prävalenter erwachsener Colitis ulcerosa-Patienten anzunehmen, wenn man nur den einfachen Anteil an Erwachsenen an der Gesamtbevölkerung mit 83,51% berücksichtigt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Keine.</p>	
S. 16	<p>Schritt 3: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die mit Biologika oder dem JAK-Inhibitor Tofacitinib behandelt werden</p> <p><u>IQWiG:</u> Die Anteile der Untergrenze und des laut pU besten Schätzers umfassen ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einer Therapie mit Biologika und entsprechen damit der Anpassung der Population in Fragestellung 2 (siehe Abschnitt 3.1.3).</p> <p><u>Anmerkung Takeda:</u> Die betroffenen Quellen, auf die sich BMS in diesem Schritt zur Untergrenze beruft, beziehen sich auf Primärdaten, die bis 2018 erhoben worden sind (9) (10). In Anbetracht der Zulassung von Tofacitinib für Colitis ulcerosa Mitte 2018 ist davon auszugehen, dass keine Unsicherheit entsteht, wenn man nur die mit Biologika</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten der Zielpopulation in der GKV werden die Angaben aus dem Nutzenbewertungsverfahren zu Tofacitinib (Beschluss 21.02.2019) herangezogen.</p> <p>Auch die damals im Verfahren zu Tofacitinib vorgelegte GKV-Zielpopulation war mit Unsicherheiten behaftet. Trotz der Unsicherheiten werden die Zahlen aus dem Tofacitinib-Verfahren als weniger unsicher als die vom pharmazeutischen Unternehmer im vorliegenden Verfahren sowie die Zahlen des pharmazeutischen Unternehmers im Nutzenbewertungsverfahren zu Filgotinib (Beschluss vom 19.05.2022) bewertet.</p>

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>behandelten Patienten berücksichtigt. Auch vor dem Hintergrund, dass Tofacitinib eine weitgehend mit den Biologika überlappende Zielpopulation aufweist, sind die Angaben von BMS als valide anzunehmen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Vorgehensweise des pU ist sachgerecht.</p>	<p>Auf Basis der bisher eingereichten Unterlagen zur GKV-Zielpopulation, unter Berücksichtigung der aktuellsten Quellen, ist davon auszugehen, dass sich die Anzahl der Patienten in beiden Patientenpopulation eher im oberen Bereich der Spanne bewegt.</p>
S.16	<p>Schritt 4: Ermittlung der Zielpopulationen für Fragestellung 1 und 2</p> <p><u>IQWiG:</u> Die aus dem Dossier im Verfahren zu Tofacitinib herangezogenen Anteile aus einer vom damaligen pU in Auftrag gegebenen GKV-Routinedatenanalyse berücksichtigen ausschließlich Patientinnen und Patienten, die im Betrachtungsjahr ein Biologikum erhalten haben (sowohl erstmalig als auch als Wechsler). Aufgrund dieser Operationalisierung bleiben diejenigen Patientinnen und Patienten für die Fragestellung 1 unberücksichtigt, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, jedoch (noch) nicht auf Biologikum umgestellt wurden.</p> <p><u>Anmerkung Takeda:</u></p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten der Zielpopulation in der GKV werden die Angaben aus dem Nutzenbewertungsverfahren zu Tofacitinib (Beschluss 21.02.2019) herangezogen.</p> <p>Auch die damals im Verfahren zu Tofacitinib vorgelegte GKV-Zielpopulation war mit Unsicherheiten behaftet. Trotz der Unsicherheiten werden die Zahlen aus dem Tofacitinib-Verfahren als weniger unsicher als die vom pharmazeutischen Unternehmer im vorliegenden Verfahren sowie die Zahlen des pharmazeutischen Unternehmers im Nutzenbewertungsverfahren zu Filgotinib (Beschluss vom 19.05.2022) bewertet.</p>

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Feststellung des IQWiG ist grundsätzlich nachvollziehbar. Da keine besseren Schätzer zur Bestimmung des Anteils an Patienten vorliegen, die auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben, ist das Vorgehen von BMS ebenso nachvollziehbar und wird auch seitens Takeda als sachgerecht erachtet. Es ist grundsätzlich von einer potenziellen Unterschätzung der Patientenzahlen ausgehen, da Patienten, die Fragestellung 1 erfüllen, nicht zwangsläufig (gleich) mit Biologika behandelt werden. Jedoch betrifft diese Unterschätzung nicht nur Fragestellung 1, da die Patienten nach Therapieversagen eines Biologikums oder von Tofacitinib ebenso für Fragestellung 2 in Frage kommen; wie es im Folgenden weiter dargelegt wird.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die potenzielle Unterschätzung betrifft beide Fragestellungen.</p>	<p>Auf Basis der bisher eingereichten Unterlagen zur GKV-Zielpopulation, unter Berücksichtigung der aktuellsten Quellen, ist davon auszugehen, dass sich die Anzahl der Patienten in beiden Patientenpopulation eher im oberen Bereich der Spanne bewegt.</p>
S. 16	<p><u>IQWiG:</u> Die vom pU aus der Routinedatenanalyse der GFL herangezogenen Anteile 58 % für Fragestellung 1 und 42 % für Fragestellung 2 sind nicht bewertbar.</p> <p>Insgesamt ist somit die vom pU angegebene Spanne für Fragestellung 1 in der Untergrenze unsicher und in der Obergrenze nicht bewertbar. Die vom pU angegebene Spanne für Fragestellung</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten der Zielpopulation in der GKV werden die Angaben aus dem Nutzenbewertungsverfahren zu Tofacitinib (Beschluss 21.02.2019) herangezogen.</p> <p>Auch die damals im Verfahren zu Tofacitinib vorgelegte GKV-Zielpopulation war mit Unsicherheiten behaftet. Trotz der</p>

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>2 ist in der Untergrenze plausibel und in der Obergrenze nicht bewertbar.</p> <p><u>Anmerkung Takeda:</u></p> <p>Die limitierte Informationslage zur Kassendatenanalyse GFL, die von BMS für das vorliegende Dossier veranlasst worden ist, darf nicht zur Nicht-Berücksichtigung der Ergebnisse führen, da es sich hierbei um die aktuellsten vorliegenden Daten zum wissenschaftlichen Erkenntnisstand handelt. Vielmehr wird empfohlen, BMS um die Übermittlung eines vollständigen Analyseberichts zu ersuchen, unabhängig vom Publikationsstatus der Daten. Epidemiologische Daten sollten einem möglichst aktuellen Stand entsprechen.</p> <p>Unabhängig von den genannten Limitationen sieht Takeda die Nicht-Berücksichtigung eines Therapieversagens als nicht sachgerecht. Galapagos hatte im Filgotinib-Dossier zur Nutzenbewertung in der Colitis ulcerosa eingehend auf die hohen Raten von Therapieversagern unter Biologika und Tofacitinib aufmerksam gemacht (7).</p> <p>Die Publikation von Bokemeyer et al. adressiert eben diese Thematik (11). In dieser Kassendatenanalyse wurden Colitis ulcerosa-Patienten betrachtet, die mit fortgeschrittenen Therapien (Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Vedolizumab oder</p>	<p>Unsicherheiten werden die Zahlen aus dem Tofacitinib-Verfahren als weniger unsicher als die vom pharmazeutischen Unternehmer im vorliegenden Verfahren sowie die Zahlen des pharmazeutischen Unternehmers im Nutzenbewertungsverfahren zu Filgotinib (Beschluss vom 19.05.2022) bewertet.</p> <p>Auf Basis der bisher eingereichten Unterlagen zur GKV-Zielpopulation, unter Berücksichtigung der aktuellsten Quellen, ist davon auszugehen, dass sich die Anzahl der Patienten in beiden Patientenpopulation eher im oberen Bereich der Spanne bewegt.</p>

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Tofacitinib) behandelt worden sind (11). Bokemeyer et al. beschreiben hierin u.a. eindrücklich, dass bei 75,0% der Colitis ulcerosa-Patienten, die mit einem fortgeschrittenen Therapeutikum behandelt worden sind, innerhalb der ersten 12 Monate der Therapie ein unzureichendes Ansprechen zu verzeichnen ist (11). Die Definition eines unzureichenden Ansprechens ist die gleiche wie in einer früheren Publikation von Patel et al. (12) und beinhaltet Therapieabbruch, Therapiewechsel, Dosisescalation, Therapieescalation mit konventionellen Therapeutika, langanhaltender Einsatz von Kortikosteroiden, Colitis ulcerosa-bedingte Hospitalisierung sowie Colitis ulcerosa-bedingte Operation.</p> <p>Ein Großteil der Patienten, die unzureichend auf konventionelle Therapie ansprechen und daher mit einer fortgeschrittenen Therapie behandelt werden (Fragestellung 1), kommen im Laufe des ersten Jahres aufgrund von unzureichendem Ansprechen auch für Fragestellung 2 in Frage. Gemäß Dokumentvorlage des Moduls 3 (13) sollen alle potenziell für die vorliegende Indikation in Frage kommenden Patienten, bezogen auf einen Jahreszeitraum, ermittelt werden. Infolgedessen und unter der Annahme stabiler Patientenzahlen ist ein Therapieversagen innerhalb eines Jahres bei 75% der Biologika therapierten Patienten anzunehmen und als relevanter Anteil für die weiteren Berechnungen heranzuziehen.</p>	

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Ungeachtet beschriebener Limitationen zum Vorgehen des pU zur Abschätzung der Patientenzahlspannen, ist in der Modellierung nicht berücksichtigt, dass Patienten im Laufe eines Jahres für beide Fragestellungen in Frage kommen können, da ein Großteil der Patienten unter fortgeschrittenen Therapien ein unzureichendes Ansprechen erfahren (11).</p>	
S. 16	<p>Einordnung in bisherige Verfahren</p> <p><u>IQWiG:</u></p> <p>Im Vergleich zum Verfahren zu Tofacitinib im selben Anwendungsgebiet aus dem Jahr 2019 (8) liegen die Anzahlen der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für beide Fragestellungen sowohl in den Unter- als auch in den Obergrenzen im vorliegenden Dossier höher (Patientenzahlen im Dossier des vorherigen Verfahrens: 3542 bis 16 484 Patientinnen und Patienten [Fragestellung 1]; 1825 bis 8492 Patientinnen und Patienten [Fragestellung 2]). Die vom damaligen pU vorgelegte GKV-Zielpopulation wurde insgesamt als mit Unsicherheit behaftet bewertet.</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten der Zielpopulation in der GKV werden die Angaben aus dem Nutzenbewertungsverfahren zu Tofacitinib (Beschluss 21.02.2019) herangezogen.</p> <p>Auch die damals im Verfahren zu Tofacitinib vorgelegte GKV-Zielpopulation war mit Unsicherheiten behaftet. Trotz der Unsicherheiten werden die Zahlen aus dem Tofacitinib-Verfahren als weniger unsicher als die vom pharmazeutischen Unternehmer im vorliegenden Verfahren sowie die Zahlen des pharmazeutischen Unternehmers im Nutzenbewertungsverfahren zu Filgotinib (Beschluss vom 19.05.2022) bewertet.</p>

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Abweichungen liegen insbesondere darin begründet, dass die in Schritt 3 verwendeten Anteilswerte (6,12 % bis 11,09 %) im Vergleich höher liegen als im vergleichbaren Schritt im Verfahren zu Tofacitinib (3,9 % bis 8,35 %) (8). Dabei bildet die jetzige Untergrenze (6,12 %) den Mittelwert aus der damaligen Spanne ab. Die jetzige Obergrenze (11,09 %) ist wie oben beschrieben nicht bewertbar.</p> <p>Vor diesem Hintergrund und aufgrund der nicht bewertbaren zentralen Quelle der Analyse sind die Angaben im Beschluss zu Tofacitinib (14) zu beiden Fragestellungen den aktuellen Angaben vorzuziehen.</p> <p><u>Anmerkung Takeda:</u></p> <p>Für eine dem aktuellen Versorgungskontext entsprechenden Schätzung der Patientenzahlen ist es erforderlich, auf die aktuellste verfügbare wissenschaftliche Evidenz zurückzugreifen. Aus diesem Grund ist der Rückgriff auf alte Verfahren grundsätzlich nicht angemessen, sodass dem Vorgehen des IQWiG hier nicht gefolgt werden kann. Insbesondere mit den von Takeda vorgelegten aktuellen Quellen ist nun eine hinreichend belastbare Schätzung aktueller Patientenzahlen möglich. Solange die von BMS in Auftrag gegebene Kassendatenanalyse GFL nicht abschließend bewertbar ist, bietet es sich an eine adaptierte Patientenzahl auf Basis des</p>	<p>Auf Basis der bisher eingereichten Unterlagen zur GKV-Zielpopulation, unter Berücksichtigung der aktuellsten Quellen, ist davon auszugehen, dass sich die Anzahl der Patienten in beiden Patientenpopulation eher im oberen Bereich der Spanne bewegt.</p>

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dossiers zur Nutzenbewertung zu Filgotinib in der Colitis ulcerosa (7) heranzuziehen. Takeda hatte im Zuge des Stellungnahmeverfahrens bereits eine Anpassung der Patientenzahlen vorgenommen und verweist hiermit darauf (4). Es ist dabei anzumerken, dass in diesen adaptierten Patientenzahlen der hier in Schritt 2 angemerkte verzerrte Anteil Erwachsener innerhalb Colitis ulcerosa-Erkrankter nicht korrigiert ist, da Takeda derzeit keinen Zugriff auf bewertbare Quellen hierzu hat.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Aufgrund der genannten Einschränkungen und der Nicht-Berücksichtigung möglicher Therapieversager werden in Analogie zum Filgotinib-Verfahren folgende Patientenzahlen abgeleitet:</p> <p>Gesamt: 15.431 (9.783-21.078)</p> <p>Fragestellung 1: 7.061 (0-14.122)</p> <p>Fragestellung 2: 10.494 (3.228-17.759)</p> <p>Es wird darauf hingewiesen, dass die Gesamtzahl der Patienten in der vorliegenden Indikation kleiner ist als die Summe der einzelnen Fragestellungen. Dies ist darin begründet, dass Patienten, die zuvor noch keine Biologika erhielten, innerhalb eines Jahres potenziell für beide Fragestellungen infrage kommen. Diese Betrachtung berücksichtigt den Anteil von Therapieversagern unter Biologika.</p>	

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Eine detaillierte Herleitung dieser Zahlen ist der Stellungnahme von Takeda zum Nutzenbewertungsverfahren zu Filgotinib in der Colitis ulcerosa zu entnehmen (4).	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ozanimod (Neues Anwendungsgebiet: Colitis Ulcerosa, vorbehandelte Patienten) - Zweckmäßige Vergleichstherapie; Stand der Information: Juni 2021. 2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, zuletzt geändert am 09.12.2021. 2021.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1297; Filgotinib (Colitis ulcerosa) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Stand: 23.02.2022. 2022.
4. Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG. Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V; Datum: 18.03.2022; Stellungnahme zu Filgotinib/Jyseleca®. 2022.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1312; Ozanimod (Colitis ulcerosa) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Stand: 09.03.2022. 2022.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Tofacitinib (neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa) vom 21. Februar 2019. 2019.
7. Galapagos Biopharma Germany GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Filgotinib (Jyseleca®); Modul 3A. 2021.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 683; Tofacitinib (Colitis ulcerosa) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Stand: 28.11.2018. 2018.
9. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ozanimod (Zeposia®); Modul 3A. 2021.
10. Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Tofacitinib (XELJANZ®); Modul 3B. 2018.
11. Bokemeyer B, Picker N, Wilke T, Rosin L, Patel H. Inadequate Response, Treatment Patterns, Health Care Utilization, and Associated Costs in Patients With Ulcerative Colitis: Retrospective Cohort Study Based on German Claims Data. *Inflamm Bowel Dis*. 2022.
12. Patel H, Lissos T, Rubin DT. Indicators of suboptimal biologic therapy over time in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease in the United States. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175099.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018/16.08.2018; Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3. 2018.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tofacitinib (neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa) vom 21. Februar 2019. 2019.

5.6 Stellungnahme der Dr. Falk Pharma

Datum	04.04.2022
Stellungnahme zu	Ozanimod / Zeposia®
Stellungnahme von	<i>Dr Falk Pharma</i> Leinenweberstrasse 5 79108 Freiburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr Falk Pharma

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. März 2022 eine Nutzenbewertung zu Ozanimod (Zeposia®) von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA veröffentlicht.</p> <p>Zeposia® ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt:</p> <p>Teilpopulation 1:</p> <p>Bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben</p> <p>Ein anti TNF-α-Antikörper (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab</p> <p>Teilpopulation 2</p> <p>Bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf ein Biologikum (anti-TNF-α-Antikörper oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) oder einen JAK-Inhibitor unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diesen nicht</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt die Ergebnisse der Studie TRUE NORTH vor, bei der es sich um eine randomisierte, doppelblinde, 2-phasige (Induktions- und Erhaltungsphase) Studie zum Vergleich von Ozanimod mit Placebo handelt.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten unter Behandlung mit Placebo in der Studie TRUE NORTH ist eine aktive Therapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht umgesetzt. Die Studie ist somit nicht geeignet, um den Zusatznutzen von Ozanimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu bewerten.</p> <p>Daraus ergibt sich für beide Patientenpopulationen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ozanimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Dr Falk Pharma

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vertragen haben Vedolizumab oder Tofacitinib oder ein anti-TNF-α-Antikörper (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Ustekinumab, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n).</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Die vorgelegte Studie TRUE NORTH wird vom Institut mit der Begründung einer nicht hinreichend umgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht herangezogen.</p> <p>Der Hersteller beansprucht hingegen einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p> <p>Die zur Nutzenbewertung herangezogene pivotale Studie TRUE NORTH weist ein niedriges Verzerrungspotential und eine hohe Ergebnissicherheit auf. Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die im Dossier zusammengefassten Ergebnisse der Studie zeigen eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ozanimod zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven CU. Dies gilt sowohl für die Teilpopulation 1 der Biologika-naiven Patienten als auch für die Teilpopulation 2 bereits mit Biologika vorbehandelter Patienten.</p> <p>Daraus lässt sich durchaus ein vom Hersteller beanspruchter nicht quantifizierbarer Zusatznutzen ableiten.</p>	

Stellungnehmer: Dr Falk Pharma

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Des Weiteren sei noch angemerkt, dass Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar sind gemäß § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung:</p> <p>„Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“</p> <p>Um die Festlegung des G-BA zur zVT nachvollziehen zu können, wären hierzu tragende Gründe für die Festlegung notwendig. Es wird angeregt diese im Rahmen der Nutzenbewertung vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung zu stellen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr Falk Pharma

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.7 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH

Datum	05.04.2022
Stellungnahme zu	Ozanimod (Zeposia®) – Colitis Ulcerosa IQWiG-Berichte – Nr. 1312 (Auftrag A21-166; Version 1.0; Stand: 09.03.2022)
Stellungnahme von	<i>Lilly Deutschland GmbH</i> <i>Werner-Reimers-Str. 2-4</i> <i>61352 Bad Homburg</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15. März 2022 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V für den Wirkstoff Ozanimod (Zeposia®), welche durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) durchgeführt wurde.</p> <p>Das IQWiG bewertet Ozanimod (Zeposia®) zur Therapie der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis Ulcerosa bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die</p> <ol style="list-style-type: none">1. auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation aufweisen <p>oder</p> <ol style="list-style-type: none">2. auf ein Biologikum (TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen [1]. <p>Zusammenfassend kommt das IQWiG zu dem Ergebnis, dass in beiden oben genannten Teilpopulationen ein Zusatznutzen von Ozanimod gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapien nicht belegt ist [1].</p> <p>Die Lilly Deutschland GmbH (nachfolgend Lilly genannt) nimmt als forschender pharmazeutischer Unternehmer (pU) in der Indikation der Colitis Ulcerosa Stellung zur Nutzenbewertung des IQWiG zu Ozanimod.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern</p> <p>Im Rahmen der Nutzenbewertung von Ozanimod hat das IQWiG lediglich einen medizinisch-fachlichen Berater in die Dossierbewertung eingebunden. Aus Sicht von Lilly ist die Beteiligung mehrerer medizinisch-fachlicher Beraterinnen oder Berater, wie sie auch bei der Erstellung von Leitlinien beispielsweise mittels einer Delphi-Befragung praktiziert wird, sehr zu begrüßen. Somit könnte das Risiko einer Verzerrung durch eine vereinzelt Meinung minimiert werden. Die zusätzliche Einbeziehung von mehreren medizinisch-fachlichen Beraterinnen oder Beratern aus medizinischen Fachgesellschaften und Berufsverbänden der betroffenen Arztgruppen im Rahmen der frühen Nutzenbewertung wäre sinnvoll, um ein umfangreiches Bild von Fachmeinungen in der Nutzenbewertung zu reflektieren.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 18	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG merkt an, dass bei Patientinnen und Patienten, die mit Adalimumab, Ustekinumab oder Vedolizumab (i.v.) therapiert werden und bei denen ein Wirkverlust eintritt, eine Dosisescalation in Form einer Erhöhung der Dosierung bzw. der Dosisfrequenz stattfinden kann. Eine solche Dosisescalation führt zu gesteigertem Verbrauch und höheren maximalen Arzneimittel- und Therapiekosten [1]. Als zweckmäßige Vergleichstherapien, für welche eine solche mögliche Dosisescalation in den Folgejahren berücksichtigt werden sollte, nennt das IQWiG die zweckmäßigen Vergleichstherapien Adalimumab, Ustekinumab oder Vedolizumab (i.v.) [1]. Dabei bezieht sich das IQWiG auf die jeweiligen Fachinformationen der zweckmäßigen Vergleichstherapien, die die Möglichkeit einer sogenannten „Dosisescalation“ bei unzureichendem Ansprechen definieren [1].</p> <p>Golimumab wird nicht als eine dieser zweckmäßigen Vergleichstherapien mit der Möglichkeit der Dosisescalation laut Fach-information genannt [1].</p>	<p>Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.</p> <p>Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anzumerken ist jedoch, dass in der Fachinformation von Golimumab ebenfalls die Möglichkeit genannt wird für Patienten, die unzureichend auf die Therapie ansprechen, die Erhaltungsdosis von 50 mg alle 4 Wochen auf eine Erhaltungsdosis von 100 mg nach 6 Wochen und anschließend alle 4 Wochen zu erhöhen [2].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Möglichkeit einer Dosisescalation sollte bei der Berechnung der Arzneimittelkosten aller zweckmäßigen Vergleichstherapien berücksichtigt werden, die auf diese Anwendung in ihrer Fachinformation hinweisen. Dies umfasst neben Adalimumab, Ustekinumab oder Vedolizumab (i.v.), die vom IQWiG genannt wurden, ebenfalls Golimumab.</p>	

Abkürzungsverzeichnis

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

Literaturverzeichnis

- [1] IQWiG. IQWiG-Berichte – Nr. 1312. Ozanimod (Zeposia®) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung, Auftrag: A21-166, Version 1.0, Stand: 09.03.2022. Online: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5352/2021-12-15_%20Nutzenbewertung-IQWiG_Ozanimod_D-769.pdf
- [2] MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation Simponi® 50 mg Injektionslösung, Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze. [Online] Stand: 10.2020

5.8 Stellungnahme von Prof. Dr. Zeißig, Technische Universität Dresden, Zentrum für Regenerative Therapien Dresden (CRTD)

Datum	01.04.2022
Stellungnahme zu	Ozanimod, Zeposia
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Sebastian Zeißig

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Sebastian Zeißig

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für die Behandlung von Patienten und Patientinnen mit Colitis Ulcerosa existiert nach wie vor ein hoher medizinischer Bedarf. Die aktuelle S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) definiert als Therapieziel "das rasche Erreichen einer klinischen Remission und die Bewahrung einer langfristigen steroidfreien klinischen und endoskopischen Remission." Diese Ziele sind für einen erheblichen Teil der Patient:innen mit Colitis ulcerosa, vor allem bei mittelschwerer bis schwerer Erkrankung, gegenwärtig nicht zu erreichen. So zeigten Phase III-Studien zu Biologika in der Induktionstherapie klinische Remissionsdaten von 15-39%.¹ Das Ziel der endoskopischen Remission, das verbunden ist mit besseren Langzeitergebnissen, ist dabei noch schwerer zu erreichen. Passend zu diesen Studiendaten zeigten aktuelle Arbeiten in einer europäischen Inzeptionskohorte zu mehr als 700 Colitis ulcerosa-Patient:innen, dass während der ersten 5 Erkrankungsjahre einer Colitis ulcerosa zu jedem Erhebungszeitpunkt mehr als 1/4 der Patient:innen selbst klinisch eine aktive Erkrankung aufwiesen.² Auch das Ziel der steroidfreien Remission wurde für einen erheblichen Teil der Patient:innen nicht erreicht. So erhielten 14% der Patient:innen für mehr als 6 Monate innerhalb von 5 Jahren Steroide; 7% der Patient:innen erhielten Steroide an mehr als 6 aufeinanderfolgenden Monate innerhalb von 5 Jahren.² Am schwersten wog dabei die Beobachtung, dass innerhalb der ersten 5 Erkrankungsjahre bereits 6% der Patient:innen mit Colitis ulcerosa kolektomiert wurden.² Diese Daten belegen eindrücklich den Bedarf für weitere, neue Therapien zur</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt die Ergebnisse der Studie TRUE NORTH vor, bei der es sich um eine randomisierte, doppelblinde, 2-phasige (Induktions- und Erhaltungsphase) Studie zum Vergleich von Ozanimod mit Placebo handelt.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten unter Behandlung mit Placebo in der Studie TRUE NORTH ist eine aktive Therapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht umgesetzt. Die Studie ist somit nicht geeignet, um den Zusatznutzen von Ozanimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu bewerten.</p> <p>Daraus ergibt sich für beide Patientenpopulationen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ozanimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Sebastian Zeißig

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Behandlung der Colitis ulcerosa und insbesondere der mittelschweren bis schweren Colitis ulcerosa.</p> <p>Aus Sicht der Versorgung sind daher neue therapeutische Optionen essentiell. Ozanimod stellt als Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator eine neue Wirkstoffklasse dar und erweitert damit die Behandlungsmöglichkeiten für Patient:innen. Im Rahmen des Stellungnahme- und Anhörungsprozess wäre die Berücksichtigung dieser klinische Perspektive wünschenswert.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Sebastian Zeißig

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Alsoud D, Verstockt B, Fiocchi C, Vermeire S. Breaking the therapeutic ceiling in drug development in ulcerative colitis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021;6:589-595.
2. Burisch J, Katsanos KH, Christodoulou DK, Barros L, Magro F, Pedersen N, Kjeldsen J, Vegh Z, Lakatos PL, Eriksson C, Halfvarson J, Fumery M, Gower-Rousseau C, Brinar M, Cukovic-Cavka S, Nikulina I, Belousova E, Myers S, Sebastian S, Kiudelis G, Kupcinskas L, Schwartz D, Odes S, Kaimakliotis IP, Valpiani D, D'Inca R, Salupere R, Chetcuti Zammit S, Ellul P, Duricova D, Bortlik M, Goldis A, Kievit HAL, Toca A, Turcan S, Midjord J, Nielsen KR, Andersen KW, Andersen V, Misra R, Arebi N, Oksanen P, Collin P, de Castro L, Hernandez V, Langholz E, Munkholm P, Epi IBDG. Natural Disease Course of Ulcerative Colitis During the First Five Years of Follow-up in a European Population-based Inception Cohort-An Epi-IBD Study. *J Crohns Colitis* 2019;13:198-208.

5.9 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Datum	04. April 2022
Stellungnahme zu	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ozanimod (Neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa, vorbehandelte Patienten)
Stellungnahme von	Prof. Dr. B. Bokemeyer, Minden für Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Bernd Bokemeyer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>CED-Patienten (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa) sind lebenslang von der Krankheit betroffen und zeigen ein wechselndes Muster von immer wieder auftretender Aktivität und auch (zeitweisen) Remissionsphasen mit ausgeprägten Beeinträchtigungen einerseits bei körperlichen Beschwerden und der Leistungsfähigkeit der Patienten sowie andererseits auch einer Einschränkung der Lebensqualität und Teilhabestörungen mit Beeinträchtigungen im psychosozialen Bereich.</p> <p>Das wesentliche Behandlungsziel hier, insbesondere im Hinblick auf die Colitis ulcerosa (CU), ist deshalb die Einleitung einer steroidfreien Remission und das Erreichen einer weitgehenden normalen Lebensqualität. Bei dem Therapieziel einer Kontrolle der Krankheitsaktivität mit einer steroidfreien Medikation und dem Erreichen einer normalen Lebensqualität spielen bei nicht wenigen dieser CU-Patienten auch biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel wie Biologika oder auch „small molecules“ eine nicht wegzudenkende Rolle, um diese Therapieziele zu erreichen.</p> <p>In prospektiven populationsbasierten Studien konnte gezeigt werden, dass etwa 50 % der Morbus Crohn- und Colitis ulcerosa-Patienten jeweils solche chronisch aktiven Verlaufsformen zeigen, die dann einer solchen weitergehenden Therapieeskalation auf Biologika/small molecules bedürfen könnten (IBSEN-Studie) (1,2). Bei der Behandlung dieser Verlaufsformen mit höherer Aktivität spielen einerseits immunsuppressive Therapiemaßnahmen, wie Azathioprin oder MTX und andererseits eben auch die Biologika/small molecules eine entscheidende Rolle. Insbesondere die Biologika/small molecules bilden</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Bernd Bokemeyer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
hier eine wichtige Säule für die Erreichung der oben beschriebenen Therapieziele.	
<p>Zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten stehen unter Berücksichtigung der Angaben in den jeweiligen Fachinformationen 5-Aminosalizylate, systemisch und topisch (Mesalazin, Sulfasalazin, Olsalazin), sowie Kortikosteroide (topisch, systemisch) und Immunsuppressiva (Azathioprin), sowie beim Versagen dieser konventionellen Therapien Biologika (TNF-alpha-Antagonisten: Infliximab, Adalimumab und Golimumab, sowie Vedolizumab und Ustekinumab) und small molecules (Tofacitinib, Filgotinib und Ozanimod), zur Verfügung.</p> <p>Die Anwendungsgebiete der 5- Aminosalizylate (Mesalazin, Sulfasalazin, Olsalazin) stimmen nur teilweise mit der Indikation „mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa“ überein und die Anwendungsgebiete der Biologika/small molecules setzen voraus, dass die Patienten auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und Immunsuppressiva, unzureichend angesprochen oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben.</p> <p>Bei Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt, kommt unter der Voraussetzung, dass eine patientenindividuelle suffiziente Therapie durchgeführt wurde, eine Therapieeskalation für Colitis ulcerosa mit TNF-α Antagonisten (Adalimumab, Infliximab oder Golimumab), Vedolizumab oder Ustekinumab oder mit small molecules (Tofacitinib, Filgotinib oder Ozanimod) in Frage.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Bernd Bokemeyer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aber gerade auch bei der CU ergeben sich im klinischen Alltag große Schwierigkeiten die oben genannten Therapieziele mit steroidfreier Remission und normaler Lebensqualität (QoL) zu erreichen, was in einer großen Krankenkassenanalyse aus Deutschland bei CU-Patienten mit Biologika gezeigt werden konnte (3). Bei 574 CU-Patienten mit einer neu eingeleiteten „advanced therapy“ (Biologika/small molecules) fanden sich nach 12 Monaten bei 75% der Patienten Indikatoren eines inadäquaten Ansprechens („inadequate response“). Als Ausdruck dieser Probleme fand sich dabei im Zeitraum von 12 Monaten eine reduzierte Therapieadhärenz mit einem Therapieabbruch der Biologika-Therapie in 38%, einem Wechsel auf ein anderes Biologikum in 26% und ein verlängerter Steroidgebrauch in 36% der Patienten.</p> <p>Krankenkassendaten haben zwar die Schwäche, dass keine direkten klinischen Daten erhoben werden können, dafür spiegeln diese aber in breiter Weise die realen populationsbasierten Verhältnisse in Deutschland bei CU-Patienten wider. Diese Ergebnisse zeigen trotz der schon am Markt verfügbaren Biologika/small molecules ein hohes Ausmaß von „unmet needs“ in der CU-Behandlung mit der Notwendigkeit für weitere Biologika/small molecules, insbesondere auch mit verschiedenen modes of action (MoA), um die Therapieziele dennoch erreichen zu können.</p>	
<p>Diese Notwendigkeit für verschiedene Biologika/small molcules wird so auch in der deutschen S3-DGVS-CU-Leitlinie (4) und in der aktuellen europäischen UC-Leitlinie der ECCO (5) dargestellt. In beiden Leitlinien (4, 5) wird aktuell noch nicht zu Ozanimod wegen der erst kurzfristig erfolgten Zulassung Stellung genommen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Bernd Bokemeyer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusätzlich wird in der deutschen S3-DGVS Leitlinie auf die besondere Situation der steroidabhängigen CU mit nicht ausreichender Wirkung auf Mesalalazin nicht nur als orale Therapie, sondern zusätzlich auch kombiniert als orale und rektale Mesalazin-Therapie mit der Möglichkeit der Therapieeskalation auch innerhalb der konventionellen Therapien mit Azathioprin (Statement 3.30) hingewiesen (4).</p> <p>Mit der Zulassung neuer advanced therapies erfolgte jetzt von der Steuergruppe der S3-CU-Leitlinie in 2022 ein Vorschlag für ein update der Leitlinie, um auch die neuen small molecules (Filgotinib und Ozanimod) in die Empfehlungen mit aufnehmen zu können, welches jetzt unter den Experten bis zum 31.03.22 abgestimmt wurde und wohl danach in die aktualisierte Fassung der CU-Leitlinie übernommen werden sollte. Es wurden 9 Empfehlungen neu abgestimmt, hier beispielhaft drei neu formulierte Statements für die CU-Therapie in der Leitlinie, die im Zusammenhang mit dieser Stellungnahme auch von Relevanz sein können:</p> <p><u>Empfehlung 3.30 (2022 neu)</u></p> <p>Patienten mit einer steroidabhängigen Colitis ulcerosa sollten mit Azathioprin/Mercaptopurin (Evidenzgrad 2), Filgotinib (Evidenzgrad 2), Ozanimod (Evidenzgrad 2), TNF-Antikörpern (Evidenzgrad 1) (im Fall von Infliximab ggf. kombiniert mit einem Thiopurin (Evidenzgrad 2), Tofacitinib (Evidenzgrad 2), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder mit Vedolizumab (Evidenzgrad 2) behandelt werden*.</p> <p>Empfehlungsgrad B</p> <p>*Die Medikamente sind alphabetisch gereiht. Wenn nicht anders angegeben impliziert diese Reihung keine Priorisierung für den klinischen Einsatz</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Bernd Bokemeyer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Empfehlung 3.26 (2022 neu)</u> Patienten mit einer Colitis ulcerosa mit mittelschwerer bis schwerer Krankheitsaktivität, die unzureichend auf die Behandlung mit systemischen Steroiden ansprechen bzw. bei denen Kontraindikationen oder Intoleranzen vorliegen, sollten mit Ciclosporin (Evidenzgrad 2), Filgotinib (Evidenzgrad 2), Ozanimod (Evidenzgrad 2), Tacrolimus (Evidenzgrad 2), TNF-Antikörpern (Evidenzgrad 1) (im Fall von Infliximab vorzugsweise kombiniert mit einem Thiopurin) (Evidenzgrad 2), Tofacitinib (Evidenzgrad 2), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder Vedolizumab (Evidenzgrad 2) behandelt werden*. Empfehlungsgrad B Bei der Therapieentscheidung sollte eine Proktokolektomie mit in Erwägung gezogen werden. Expertenkonsens *Die Medikamente sind alphabetisch gereiht. Wenn nicht anders angegeben impliziert diese Reihung keine Priorisierung für den klinischen Einsatz</p> <p><u>Empfehlung 3.34 (2022 neu)</u> Bei Patienten, die auf eine Induktionstherapie mit Filgotinib (Evidenzgrad 2), Ozanimod (Evidenzgrad 2), TNF-Antikörpern (Evidenzgrad 1) (im Falle von Infliximab ggf. in Kombination mit Azathioprin (Evidenzgrad 2), Tofacitinib (Evidenzgrad 1), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder Vedolizumab (Evidenzgrad 1) ansprechen, sollte eine remissionserhaltende Therapie mit den jeweiligen Substanzen fortgesetzt werden.* Empfehlungsgrad B</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Bernd Bokemeyer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>*Die Medikamente sind alphabetisch gereiht. Wenn nicht anders angegeben impliziert diese Reihung keine Priorisierung für den klinischen Einsatz</p> <p>Damit wird wohl demnächst auch in der aktualisierten S3-DGVS-CU-Leitlinie die Bedeutung der neuen Therapien mit Filgotinib und Ozanimod in der CU-Therapie bei komplexen CU-Patienten dargestellt sein.</p> <p>Diese Daten und die neuen S3 Leitlinien Statements zeigen den Bedarf nach neuen Therapien, um für Patienten, die auf die eine Therapie nicht mehr ausreichend ansprechen, sinnvolle Optionen zu haben.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Bernd Bokemeyer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2.1-2.5 Nutzen bewertung	<p>Nachfolgend soll aus Sicht der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) die Frage erörtert werden, ob der Einsatz von Ozanimod im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben mit einem Zusatznutzen verbunden ist.</p> <p>In Analogie zum Zulassungsstatus und zur Nutzenbewertung des IQWiG soll diese Betrachtung für die nachfolgend genannten zwei Patientengruppen dargestellt werden:</p> <p>1. Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation aufweisen.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie nach G-BA:</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt die Ergebnisse der Studie TRUE NORTH vor, bei der es sich um eine randomisierte, doppelblinde, 2-phasige (Induktions- und Erhaltungsphase) Studie zum Vergleich von Ozanimod mit Placebo handelt.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten unter Behandlung mit Placebo in der Studie TRUE NORTH ist eine aktive Therapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht umgesetzt. Die Studie ist somit nicht geeignet, um den Zusatznutzen von Ozanimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu bewerten.</p> <p>Daraus ergibt sich für beide Patientenpopulationen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ozanimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.</p>

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie nach G-BA:

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

Ad 1. Biologika-naïve Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine konventionelle Therapie

Laut Verfahrensordnung des G-BA liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen vor, wenn gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens erreicht wird, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung oder eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen.

Ozanimod ist zwar effektiv in der Therapie der bio-naïven und bioerfahrenen CU-Patienten (6), aber bezüglich dieser Fragestellung ad 1 liegen keine Studien zum direkten Vergleich von Ozanimod mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (anti-TNF- α -Antikörper,

Vedolizumab, Ustekinumab oder Tofacitinib) vor, welche den erforderlichen Einschlusskriterien (randomisierte kontrollierte Studie mit einer Mindestdauer von 12 Monaten) entspricht.

Für diese biologika-naïven CU-Patienten mit einem Versagen der konventionellen Therapie (4, 5) ergibt sich momentan aufgrund der vorliegenden auch insbesondere der breiten Real-World Evidence (RWE)-Erfahrungen mit den schon seit Jahren eingeführten Biologika im Sinne einer advanced step-up Eskalationstherapie keine direkte Indikation zur Erstanwendung von Ozanimod bei diesen Patienten mit einem alleinigen Versagen der konventionellen Therapie, da mit den anderen Biologika/small molecule Optionen verschiedene auch in RWE-Studien gut etablierte Therapien zur Verfügung stehen und sich für Ozanimod momentan nur eine sehr kleine RWE-Studie mit 18 CU-Patienten mit Ozanimod (75% waren biologika-erfahrene Patienten) auf Basis einer aktuellen PubMed Recherche zur Verfügung steht (7). Bei diesen wegen der schon erfolgten Vortherapien eher schwer zu behandelnden CU Patienten zeigte sich bei Woche 4 unter Ozanimod ein klinisches Ansprechen in 64% und eine klinische Remission in 18%.

Auch ein indirekter Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit dem Brückenkompator Placebo kann aufgrund der unterschiedlichen Studiendesigns nicht gezogen werden.

Für Ozanimod kann damit für diese Fragestellung ad 1, wie schon im IQWiG-Gutachten festgestellt, kein belegter Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden.

Ad 2. CU-Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine Biologika-Therapie

Laut Verfahrensordnung des G-BA liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen vor, wenn gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens erreicht wird, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung oder eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen.

Bezüglich dieser Fragestellung liegen keine Studien zum direkten Vergleich von Ozanimod mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (anti-TNF- α -Antikörper, Vedolizumab, Ustekinumab oder Tofacitinib) vor, die vorher auf Biologika nicht mehr eine ausreichende Response gezeigt hatten, welche den erforderlichen Einschlusskriterien (randomisierte kontrollierte Studie mit einer Mindestdauer von 12 Monaten) entspricht.

Für Colitis ulcerosa Patienten mit primär oder sekundär unzureichendem Ansprechen, Unverträglichkeit oder erhöhtem Nebenwirkungsprofil auf ein Biologikum finden sich in der deutschen S3-DGVS CU-Leitlinie, wie oben beschrieben Statements, die den weitergehenden Gebrauch von verschiedenen Biologika/small molecules empfehlen, ohne sich wegen fehlender Head-to-Head Studien auf eine Priorisierung der weitergehenden Therapie festlegen zu können. Dies kann danach nur individuell nach den vorliegenden Patientenkriterien und -wünschen, sowie nach dem jeweiligen Biologika Wirk- und Nebenwirkungsprofil in der

gegenseitigen Diskussion mit dem Patienten entschieden werden. Es liegen hierzu aber keine kontrollierten randomisierten Studien vor.

Alternativ kann nach entsprechendem Versagen auf biologische Therapien auch die Durchführung einer Kolektomie/Proktokolektomie indiziert sein. Diese ist aber oftmals mit postoperativen Komplikationen, hier z.B. mit dem Risiko einer chronischen Pouchitis verbunden.

Aufgrund dieser Nebenwirkungen wird diese operative Therapieoption oftmals von den Patienten abgelehnt und alternative therapeutische Optionen gerade auch mit einem anderen Mode of Action MoA gewünscht. Hier hat deshalb auch Ozanimod seinen Stellenwert, da durch den neuen MoA eine weitere sinnvolle Alternative beim Versagen einer Vor-Biologika-Therapie zur Verfügung steht, da Ozanimod in der placebo-kontrollierten Zulassungsstudie bei der Induktion und im Maintenance eine deutliche Effektivität gegenüber Placebo im Hinblick auf die klinische Aktivität und auch auf die Verbesserung der QoL zeigte (6). Weitere Daten zu Ozanimod, die beim diesjährigen ECCO-Kongress im Februar 2022 ergänzend gezeigt wurden, unterstreichen und ergänzen die Daten der Zulassungsstudie (6) im Hinblick auf eine kardiale Langzeitsicherheit von Ozanimod (8), die Effektivität einer Langzeitanwendung über 2 Jahre mit einer hohen Rate an Erhalt der nach der Induktion eingetretenen Effektivität (9) und dem relativ raschen Wirkungseintritt von Ozanimod (10). Diese zusätzlichen Studienergebnisse unterstreichen vorteilhafte Wirkungen im Ozanimod-Profil für bestimmte CU-Patientengruppen.

Diese Daten weisen auf eine klinische Wirksamkeit der Ozanimod Therapie bei biologika-erfahrenen CU-Patienten hin, wenn auch aktuell nur begrenzte Daten aus einem Real World Setting vorliegen (7).

Die Wertigkeit von Ozanimod zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle immunmodulierende Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder nicht vertragen haben, ist aufgrund der vorgelegten Daten aus dem TRUE NORTH-Programm (6) wissenschaftlich gesichert. Nicht adressiert wurde bislang der Direktvergleich einer Therapie mit Ozanimod mit einer individuell noch nicht genutzten Therapielinie (wie z.B. einem zweiten TNF-Blocker nach *Sekundärversagen* des primär eingesetzten TNF-Blockers oder von Vedolizumab, Ustekinumab oder Tofacitinib). Wie bereits erwähnt, kann daher kein genereller Zusatznutzen gegenüber den zugelassenen Therapieoptionen belegt werden.

Auch ein indirekter Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit dem Brückenkompator Placebo kann aufgrund der unterschiedlichen Studiendesigns nicht gezogen werden.

Für Ozanimod mit seinem neuen MoA in der CU-Therapie könnte sich dennoch nach § 5 Abs. 7 AM-NutzenV ein indirekter Zusatznutzen dadurch ergeben, dass eben weitere unterschiedliche Biologika/small molecules mit verschiedenen MoAs benötigt werden, um die häufig bei den CU-Patienten noch nicht erreichten Therapieziele doch im Einzelfall noch erreichen zu können, wobei sich dadurch dann hier Anhaltspunkte für einen

	<p>doch bestehenden Zusatznutzen für Ozanimod auf Grund verschiedener Eigenschaften, wie neuer MoA, orale Verabreichung und schneller Wirkungseintritt als geringer Zusatznutzen (geringer Zusatznutzen: bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapeutischen Nutzens, z.B. durch eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen oder eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen) und nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen (nicht quantifizierbarer Zusatznutzen: die wissenschaftliche Datenlage lässt keine Quantifizierung zu) bei dieser biologika-erfahrenen Patientengruppe ergeben könnten.</p>	
<p>Ergänzende wichtige Punkte zur Erläuterung der vorstehenden Betrachtungen zur</p>	<p>Ergänzende wichtige Punkte zur Erläuterung der vorstehenden Betrachtungen zur Nutzenbewertung von Ozanimod:</p> <p>1. Sind Daten zur Induktionstherapie ausreichend, oder benötigen wir auch längerfristige Daten zu Erhaltungstherapie?</p> <p>Die EMA-Zulassung neuer Biologika ist immer nicht nur auf Studien zu den Ergebnissen der Induktionstherapie, sondern auch auf den Ergebnissen zur Erhaltungstherapie über 12 Monate begründet. Auch für Ozanimod bei der CU liegen diese Ergebnisse zur Induktions- und Maintenance-Therapie vor (6), wobei sich für beide Phasen und zusätzlich auch in einer longterm-extension Studie über 2 Jahre (OLE-Studie) eine signifikante Effektivität von Ozanimod fand. Induktions- und Erhaltungstherapie, beide sind für die klinische Praxis sehr wichtig!</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Nutzen bewertung von Ozani mod:	<p>2. Sind placebo-kontrollierte Studienergebnisse für die praktische Anwendung von neuen Biologika/small molecules für die klinische Praxis aussagekräftig?</p> <p>Sicherlich sind placebo-kontrollierte Studien nicht in jeder Hinsicht perfekt, sie sind aber für die EMA zulassungsrelevant und es ist sehr wichtig eben gegenüber Placebo zu zeigen, ob die neue Substanz überhaupt wirkt. Dieses wird zunächst in der Phase 2 gezeigt und dort werden häufig auch verschiedene Dosierungen untersucht, um für die Phase 3 dann dies mit der am besten wirksamen Dosis auch in Relation zu potentiellen Nebenwirkungen durchführen zu können. In dieser Phase 3 wird dann in einem größeren Patientenkollektiv die Effektivität z.B. in der Induktionsphase gegenüber Placebo gezeigt, um dann in der anschließenden Maintenance-Phase bei allen Respondern auf die Induktionstherapie in verschiedenen Dosierungen die klinische Remission erzielen und erhalten zu können. Alternativ kann z.B. bei einem Treat-through Design auch in der Erhaltungsphase dann die Effektivität gegen Placebo über 12 Monate gezeigt werden. Diese Placebo-Kontrolle ist nicht alles, aber für die Beurteilung doch wichtig.</p> <p>Mit zunehmenden schon am Markt befindlichen Biologika wird es immer schwieriger für eine solche placebo-kontrollierte Studie Patienten zu finden, die daran randomisiert mit Placebo teilnehmen. Es wäre deshalb für neue Studien hilfreich, wenn die EMA auch ein Head-to Head Design für die Zulassung akzeptieren würde, da dies</p>	
--	--	--

den Patienten besser zu vermitteln wäre, da sie dann ja auf jeden Fall eine wirksame Substanz innerhalb der Studie erhalten würden.

3. Gibt es im praktischen Umgang mit den verschiedenen Biologika/small molecules insbesondere beim Therapieversagen einer Biologika-Vortherapie Kriterien, welche Therapiesequenz in der Folge mit welchem Biologikum z.B. nach TNF-Versagen durchgeführt werden sollte?

Auch bei dieser Frage zur Therapiesequenz bei z.B. TNF-Versagen ist die Durchführung von Head-to-Head (H2H) Studien wünschenswert und wichtig, um so Hinweise für das weitere Vorgehen in der klinischen Praxis geben zu können. Das Problem hierbei ist, dass solche prospektiven randomisierten H2H-Studien sehr aufwändig in der Durchführung sind und nach Beendigung der Studie oft schon wieder neue Fragen durch die Zulassung von neuen Biologika zu stellen sind. Deshalb macht es auch Sinn diese Frage mit methodisch aufwändigen prospektiven Real-World-Evidenz Studien unter Nutzung eines Propensity Score Adjustments durchzuführen, um diese verschiedenen Fragen zur sinnvollen Therapiesequenz schneller und nicht mit ganz so hohem Aufwand beantworten zu können.

In diesem Zusammenhang mit der Frage nach dem besten Vorgehen bei einem Therapieversagen einer Biologika-Therapie ist es auch von großer Wichtigkeit für eine bessere und effektivere Therapie mehrere verschiedene Biologika/small molecule Optionen möglichst auch mit einem unterschiedlichen MoA zur Verfügung zu haben, um für jeden Patienten eine weitere

	<p>Therapieoption zur Verfügung zu haben. Dies gilt insbesondere auch für die Neuzulassung von Ozanimod bei der CU mit einem neuen MoA, was aus dieser Sicht auch jedenfalls für die Patienten, die Probleme in der Erreichung einer Remission haben, eine irgendwie gearteten, allerdings nicht quantifizierbaren Zusatznutzen darstellt.</p> <p>Letztlich erfolgt aber in der momentanen Situation die Entscheidung für eine jeweilig durchzuführende Biologika/small molecule Therapie unter Berücksichtigung der individuellen Patienteneigenschaften und -wünsche (z.B. sc. oder orale Therapie) und des Medikamentenprofils, sowie auch unter Berücksichtigung der Wirtschaftlichkeitsvorgaben für die ärztliche Verordnung.</p>	
<p>4.4 Kosten der Therapie für die gesetzlichen Krankenkassen</p>	<p>Die Kosten der aufgelisteten verschiedenen Therapieoptionen von Biologika/small molecules bei der CU sind zwar im Hinblick auf die Preise in der Lauer-Taxe nachvollziehbar, in Bezug auf die wirklich von den gesetzlichen Krankenkassen gezahlten Beträge sind diese Angaben aber nicht ganz korrekt, was ja auch das große Problem für die im niedergelassenen Bereich verordnenden Gastroenterologen ist, denn einerseits soll die Therapie nach SGB V ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sein, aber die von den Krankenkassen wirklich gezahlten Beträge sind wegen der nicht offen legenden Rabattvertragsvereinbarungen zwischen Kostenträgern und Pharmaindustrie für den Verordner nicht bekannt, so dass dieser für die Verordnung zwar eine wirtschaftliche Verantwortung übernehmen muss, was er eigentlich gar nicht kann, da er die real im Rabattvertrag jeweils vereinbarten Beträge für das jeweilige Medikament nicht kennt.</p>	<p>Wird zur Kenntnis genommen.</p>

Zudem wird der verordnende Arzt noch durch die Wirtschaftlichkeitsvereinbarungen in den jeweiligen KV-Regionen auf der Basis der Arzneimittelvereinbarungen von KV und Krankenkassen eingeschränkt.

Diese grundsätzlichen Probleme mit der fehlenden Betrachtung der Rabattverträge sind bei der Beurteilung der Tabelle 4.4 zu den Kosten der Biologika/small molecule Therapie unbedingt zu beachten.

Literaturverzeichnis

1. Høivik ML, Bernklev T, Solberg IC, Cvancarova M, Lygren I, Jahnsen J, Moum B; IBSEN Study Group. Patients with Crohn's disease experience reduced general health and vitality in the chronic stage: ten-year results from the IBSEN study. *J Crohns Colitis*. 2012 May;6(4):441-53. doi: 10.1016/j.crohns.2011.10.001. Epub 2011 Nov 9.
2. Høivik ML¹, Moum B, Solberg IC, Henriksen M, Cvancarova M, Bernklev T; IBSEN Group. Work disability in inflammatory bowel disease patients 10 years after disease onset: results from the IBSEN Study. *Gut*. 2013 Mar;62(3):368-75. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302311. Epub 2012 Jun 20.
3. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35134912/> Bokemeyer B, Picker N, Wilke T, Rosin L, Patel H. Inadequate Response, Treatment Patterns, Health Care Utilization, and Associated Costs in Patients With Ulcerative Colitis: Retrospective Cohort Study Based on German Claims Data. *Inflamm Bowel Dis*. 2022 Feb 4:izab330. doi: 10.1093/ibd/izab330. Online ahead of print. PMID: 35134912
4. Kucharzik T, Dignass AU, Atreya R, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K, Kannengießer K, Kienle P, Langhorst J, Lügering A, Schreiber S, Stallmach A, Stein J, Sturm A, Teich N, Siegmund B; Collaborators:. Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa – Living Guideline. *Z Gastroenterol*. 2020 Dec;58(12):e241-e326. doi: 10.1055/a-1296-3444. Epub 2020 Dec 1. PMID: 33260237
5. Tim Raine, Stefanos Bonovas, Johan Burisch, Torsten Kucharzik, Michel Adamina, Vito Annese, Oliver Bachmann, Dominik Bettenworth, Maria Chaparro, Wladyslawa Czuber-Dochan, Piotr Eder, Pierre Ellul, Catarina Fidalgo, Gionata Fiorino, Paolo Gionchetti, Javier P Gisbert, Hannah Gordon, Charlotte Hedin, Stefan Holubar, Marietta Iacucci, Konstantinos Karmiris, Konstantinos Katsanos, Uri Kopylov, Peter L Lakatos, Theodore Lytras, Ivan Lyutakov, Nurulamin Noor, Gianluca Pellino, Daniele Piovani, Edoardo Savarino, Francesco Selvaggi, Bram Verstockt, Antonino Spinelli, Yves Panis, Glen Doherty. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 16, Issue 1, January 2022, Pages 2–17, <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab178>
Published: 12 October 2021
6. Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens G, Wolf DC, Jovanovic I, Hanauer SB, Ghosh S, Petersen A, Hua SY, Lee JH, Charles L, Chitkara D, Usiskin K, Colombel JF, Laine L, Danese S; True North Study Group. Ozanimod as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2021 Sep 30;385(14):1280-1291. doi: 10.1056/NEJMoa2033617. PMID: 345873857.
7. Nathaniel Cohen, Tenzin Choden, David Choi, Noa Cleveland, Russell Cohen, Sushila Dalal, Atsushi Sakuraba, Ira Hanan, David Rubin. Real World Effectiveness and Safety of Ozanimod: initial results from a large tertiary center. *Inflammatory Bowel Diseases*, Volume 28, Issue Supplement_1, February 2022, Page S109, Published: 22 January 2022
8. A Armuzzi, R K Cross, G Lichtenstein, J Calkwood, A Pai, M Pondel, H A Ahmad, L Charles, A Elegbe, A Petersen. DOP45 Long-term cardiac safety of ozanimod in phase 3 clinical program of Ulcerative Colitis and relapsing multiple sclerosis *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 16, Issue Supplement_1, January 2022, Pages i094–i095, <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab232.084> Published: 21 January 2022
9. S Danese, J F Colombel, T Ponich, I Jovanovic, P Bossuyt, R Longman, O Alekseeva, A Petersen, D Chitkara, C Marta, L Charles, D T Rubin, A Afzali, E V Loftus, D C Wolf. DOP44 Long-term use of ozanimod in patients with moderately to severely active Ulcerative Colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 16, Issue Supplement_1, January 2022, Pages i093–i094, <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab232.083> Published: 21 January 2022

10. B Siegmund, J Axelrad, M Pondel, M T Osterman, H A Ahmad, A Memaj, M Regueiro, A Armuzzi, A Afzali. DOP43 Rapidity of ozanimod-induced symptomatic response and remission in patients with moderately to severely active Ulcerative Colitis: Results from the induction period of True North. Journal of Crohn's and Colitis, Volume 16, Issue Supplement_1, January 2022, Pages i092–i093, <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab232.082>. Published: 21 January 2022

„Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ Prof. Dr. Bernd Bokemeyer

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

BB war freiberuflich bis 2020 in einer Gastroenterologischen Gemeinschaftspraxis tätig und ist jetzt weiter selbstständig tätig (Interdisziplinäres Crohn Colitis Centrum Minden).

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

BB erhielt Beratungshonorare von Abbvie, MSD, Shire, Ferring, UCB, Hospira, Takeda, Movetis, Shield Therapeutics, Pfizer, Biogen, Janssen, Hexal, Cellgene, Boehringer, Allergan, Galapagos, Arena, BMS

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

BB: Ja

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

BB erhielt Vortragshonorare von Abbvie, Ferring, MSD, Merckle, Falk, HLR, UCB, Shield Therapeutics, Pfizer, Celltrion, Takeda, Janssen,

Mundipharma, Arena, Galapagos, BMS

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

BB: Nein

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

BB erhielt Forschungsunterstützung von Abbvie, Ferring, UCB, Given Imaging, Janssen, Takeda, Pfizer, Galapagos

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchs-muster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

BB: nein

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

BB: Ja (DGVS-Leitlinie CU und MC, sowie ECCO-Leitlinie CD)

5.10 Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Datum	05. April 2022
Stellungnahme zu	Ozanimod (Zeposia)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. März 2022 eine Nutzenbewertung für Ozanimod (Zeposia) von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGa GmbH veröffentlicht.</p> <p>Ozanimod ist zugelassen im neuen Anwendungsgebiet für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben. Für die Patientengruppe a) Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation aufweisen, legt der G-BA einen TNF-α-Antagonisten, Vedolizumab, Tofacitinib oder Ustekinumab als zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Das IQWiG kommt zu dem Entschluss, dass keine geeigneten Daten vorliegen, da die vom Hersteller eingereichte placebokontrollierte Studie nicht berücksichtigt wird. Daher sieht das IQWiG einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Der Hersteller leitete im Dossier für beide Fragestellungen einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab.</p>	<p>Ein einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte In-</p>	<p>Wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>formationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Ozanimod (D-769)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 25. April 2022

von 13:30 Uhr bis 14:08 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Hagen

Herr Dr. Schwenke

Herr Altmann

Frau Hohmann

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

Frau Dr. Kliemt

Frau Dr. Gaupel

Angemeldeter Teilnehmender der Firma **Frau Dr. Gaupel:**

Herr Nielsen

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

Herr Poker

Frau Helf

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

Frau Dr. Fanter

Herr Dr. Kudernatsch

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Dr. Falk Pharma:**

Herr Klein

Frau Heidenblut

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

Herr Söhnchen

Frau Hüfner

Angemeldeter Teilnehmender des **Universitätsklinikums Dresden:**

Herr Prof. Dr. Zeißig

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS):**

Herr Prof. Dr. Bokemeyer

Angemeldeter Teilnehmende des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 13:30 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir haben wieder Montag, Anhörungstag. Ich begrüße Sie ganz herzlich. Wir sind jetzt bei Ozanimod, neues Anwendungsgebiet, jetzt zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Colitis ulcerosa. Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die dazugehörige Dossierbewertung des IQWiG vom 9. März dieses Jahres. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellungnahmen abgegeben: der pharmazeutische Unternehmer Bristol-Myers Squibb, als weitere pharmazeutische Unternehmer AbbVie, Arena Pharma, Dr. Falk Pharma, Galapagos Biopharma, Lilly und Takeda. Als Fachgesellschaften und Kliniker haben Stellungnahmen abgegeben: die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, von der Technischen Universität Dresden Herr Professor Dr. Zeißig und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Bristol-Myers Squibb müssten Frau Dr. Hagen, Herr Dr. Schwenke, Herr Altmann und Frau Hohmann anwesend sein, Herr Professor Dr. Bokemeyer für die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, Herr Professor Dr. Zeißig für das Universitätsklinikum Dresden, für AbbVie Frau Dr. Kliemt und Frau Dr. Gaupel, für Arena Herr Nielsen – er fehlt –, für Galapagos Herr Poker und Frau Helf, für Takeda Frau Dr. Fanter und Herr Dr. Kudernatsch, für Dr. Falk Pharma Herr Klein und Frau Heidenblut, für Lilly Herr Söhnchen und Frau Hüfner und für den vfa Herr Bussilliat.

Dann gebe ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einführend das auszuführen, was er mit Blick auf die Dossierbewertung des IQWiG für wesentlich hält. Danach würden wir in die übliche Fragen-und-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das für den pU? – Frau Hohmann, bitte.

Frau Hohmann (Bristol-Myers Squibb): Herzlichen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren! Bevor wir über Ozanimod in der neuen Indikation sprechen, würde ich Ihnen kurz das Team vorstellen, das heute mit mir hier ist, um die Fragen zu beantworten. Zusammen mit mir eingewählt sind Frau Dr. Sandra Hagen, die bei uns in der Gastroenterologie für die Medizin verantwortlich ist, und Herr Michael Altmann, der in meinem Bereich für die Dossiererstellung zuständig ist. Zugeschaltet ist uns ebenfalls Herr Dr. Schwenke. Herr Schwenke unterstützt uns für die Biostatistik. Mein Name ist Lina Hohmann. Ich leite den Bereich Market Access für die Immunologie und Fibrose bei Bristol-Myers Squibb.

Wenn Sie einverstanden sind, würde ich mit einigen Worten zur Colitis ulcerosa, der Therapielandschaft und den medizinischen Bedarf beginnen und anschließend die Bedeutung einer Therapie mit Ozanimod für Patientinnen und Patienten aus unserer Sicht darstellen. Die Colitis ulcerosa ist eine schubförmig verlaufende, chronisch entzündliche Darmerkrankung. Die Krankheitsschübe können plötzlich und mit heftigen Beschwerden einsetzen und führen als klinische Hauptsymptome der Patientinnen und Patienten zu starkem Durchfall mit Schleim und Blut, krampfartigen Bauchschmerzen und unkontrollierbarem Stuhldrang. Hohe Krankheitsaktivität kann zudem mit systemischen Begleitsymptomen wie Gewichtsverlust, Fieber und Blutarmut einhergehen. Die CU ist zudem mit einer Reihe von teils schwerwiegenden Komplikationen assoziiert. Hierzu gehören insbesondere die Entwicklung eines toxischen Megakolons, eine Darmperforation oder Darmkrebs.

Die Symptome stellen physisch erst einmal eine enorme Belastung dar. Sie bedeuten aber auch massive Einschränkungen in der Lebensqualität auf das alltägliche Leben, beispielsweise aufgrund der ständigen Sorge vor dem Verlust der Darmkontrolle. Dies beeinträchtigt alle

Bereiche des alltäglichen Lebens, darunter soziale und familiäre Aktivitäten, Schule, Beruf, Beziehung, Sexualität, Schlaf und Appetit. Angststörungen, Depression und Fatigue sind daher häufige Folgen. Besonders belastend ist für die Patientinnen und Patienten auch die Unsicherheit, die mit dem unvorhersehbaren Verlauf der CU verbunden ist. All dies bedingt eine hohe Krankheitslast und zeigt die großen Schwierigkeiten der oftmals jungen Patientinnen und Patienten, ein normales Leben zu führen.

Neben den konventionellen Therapien haben die zur Behandlung der CU zugelassenen zielgerichteten Präparate, wie die TNF-alpha-Antagonisten sowie die Wirkstoffe Vedolizumab, Ustekinumab und Tofacitinib in den letzten Jahren weitreichende Verbesserungen gebracht. Derzeit werden Patientinnen und Patienten mit ungenügendem Ansprechen auf konventionelle Therapien zum größten Teil mit Biologika behandelt. Damit verbunden sind jedoch belastende Infusionen und Injektionen. Mit den JAK-Inhibitoren steht hier derzeit nur ein alternativer Wirkmechanismus mit oraler Darreichungsform zur Verfügung. Aufgrund von Sicherheitsbedenken ist der Einsatz der JAK-Inhibitoren derzeit jedoch unter Evaluation der EMA.

Ein Großteil der Patientinnen und Patienten zeigt zudem unter Behandlung mit den aktuell zugelassenen zielgerichteten Therapeutika ein unzureichendes Ansprechen oder erlebt im Laufe der Zeit einen Wirkverlust. Dies betrifft insbesondere Biologika, gegen die vor allem im Falle der TNF-alpha-Antagonisten neutralisierende Anti-Drug-Antikörper beobachtet werden. Oft ist in solchen Fällen eine Erhöhung der Dosis oder der Wechsel auf ein anderes Präparat erforderlich. So stehen aufgrund von Nebenwirkungen und Kontraindikationen der verschiedenen Behandlungsoptionen für viele Patientinnen und Patienten im Verlauf sukzessive immer weniger Präparate zur Verfügung. Der Bedarf ist also klar: Es braucht Optionen, weitere Therapien, die eine schnelle Symptomlinderung bringen, langanhaltend wirksam und gleichzeitig durch akzeptable Sicherheitsprofile und einfache Darreichungsformen breit einsetzbar sind.

Ozanimod ist ein Wirkstoff, der den eben beschriebenen Bedarf decken kann, indem er ein neues Therapieprinzip mit einer hohen Wirksamkeit, einem vorteilhaften Sicherheitsprofil und einer einfachen oralen Einnahme verbindet. Zugelassen für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben, bietet Ozanimod als erster Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator in der CU einen neuartigen Wirkmechanismus. In der placebokontrollierten Zulassungsstudie TRUE NORTH zeigte Ozanimod seine Wirksamkeit zur Induktion und langfristigen Erhaltung einer klinischen Remission und eines Abfallens der entzündeten Mukosa sowohl für Biologika-naive als auch mit Biologika vorbehandelte Patientinnen und Patienten.

Als niedermolekularer Wirkstoff spielt ein Wirkverlust aufgrund der Bildung von neutralisierenden Anti-Drug-Antikörpern für Ozanimod keine Rolle. Hinsichtlich Sicherheit und Verträglichkeit ergaben sich keine neuen Signale im Vergleich zu bereits bekannten Daten aus der ebenfalls zugelassenen Indikation Multiple Sklerose. Insgesamt ist Ozanimod zwischenzeitlich bei über 5.000 Patientinnen und Patienten und über verschiedene Indikationen über einen Zeitraum von mehr als 16.200 Patientenjahren untersucht. Ozanimod ist als einmal tägliche orale Darreichungsform verfügbar. Da die Anwendung keine regelmäßigen Infusionen oder Injektionen erfordert, stellt sie eine geringere therapeutische Last dar und vereinfacht die Durchführung einer langfristigen Erhaltung. In seiner Zulassungsentscheidung hat der Ausschuss der EMA explizit einen signifikanten klinischen Nutzen von Ozanimod auch gegenüber existierenden Therapieoptionen festgestellt.

Auch wenn angesichts der Datenlage und der gängigen Bewertungspraxis klar ist, dass ein Zusatznutzen im formalen Dossier nicht abgebildet werden konnte, ist BMS vom Wert von Ozanimod für Patientinnen und Patienten mit CU überzeugt. – Herr Vorsitzender, ich danke Ihnen für die Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Hohmann, für diese Einführung. – Ich möchte die erste Frage an die Kliniker richten. Beide Stellungnahmen weisen insbesondere für die Patientenpopulation B darauf hin – das haben Sie, Frau Hohmann, eben ausgeführt –, dass es im Laufe der Zeit zu Wirkverlusten bei Biologika oder bei JAK-Inhibitoren kommen könne. Beide Stellungnahmen sagen, man könnte möglicherweise für die Patientenpopulation B für Ozanimod mit seinem neuen Wirkmechanismus einen indirekten Zusatznutzen darin erblicken, dass damit ein weiterer biologischer Wirkstoff, ein weiteres small molecule zur Verfügung stünde, mit dem Patientinnen und Patienten bei eintretendem Wirkverlust zielführend weiterbehandelt werden können. Vor diesem Hintergrund interessiert mich – die Frage geht sowohl an Herrn Professor Bokemeyer als auch an Herrn Professor Zeißig: Welche Entscheidungskriterien kommen für Sie bei der Auswahl der verschiedenen Therapieoptionen für Patienten, insbesondere in der Patientengruppe B, zum Tragen? Wie muss man sich das in der Praxis vorstellen? Wie häufig sind die von Ihnen beschriebenen, möglicherweise im Laufe der Zeit eintretenden Wirkverluste zu beobachten? Das wäre zum Einstieg spannend. – Wer möchte beginnen? – Herr Bokemeyer.

Herr Prof. Dr. Bokemeyer (DGVS): Vielen Dank, Professor Hecken. – Kurz zu der Gruppe 1: Das sind die Patienten, die ein Versagen auf die konventionelle Therapie haben, die noch kein Biologikum haben. In der Zulassungsstudie war da eine Wirksamkeit zu finden. So wird es sich auch in der deutschen Leitlinie wiederfinden, dass es da eine Indikation gibt, weil das nachgewiesen ist. Aber man muss bei den Vergleichssubstanzen sicherlich diskutieren, ob ein preislicher Nutzen, ein wirtschaftlicher Nutzen, ob genug Real World Evidence dazu da sind. Da wäre ich etwas skeptisch. Ich wollte es nur noch einmal kurz zusammenfassen. Das hatte ich in meiner Stellungnahme so gesagt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das hatten Sie ausdrücklich geschrieben.

Herr Prof. Dr. Bokemeyer (DGVS): Bei dem Zweiten, bei den Biologika erfahrenen Patienten muss man sagen: Wir haben in Deutschland gute Daten zu den wirklichen Behandlungen der Patienten, Krankenkassendaten, Real World Evidence-Daten, dass von den Patienten, die eine neue Biologika-Therapie bei Colitis ulcerosa beginnen, 75 Prozent nach einem Jahr entweder auf die Therapie unzureichend ansprechen, die Therapie verlassen haben, Nebenwirkungen haben. Es gibt einen hohen unmet need für verschiedene Optionen in der Therapie. Da kommt Ozanimod besonders gut dazu. Das ist eine orale Substitution, vor allem ein neuer Modus of action, also eine neue Art der therapeutischen Wirksamkeit. Es ist sicherlich wichtig, wenn wir einen Patienten haben, der auf eine Art wie TNF-I nicht mehr angesprochen hat, nicht das gleiche noch einmal zu versuchen, sondern lieber woanders hinzugehen.

Wie das mit der Marktsituation, mit Rabattverträgen ist, das wollte ich in diesem Moment nicht ansprechen. Dazu kommen wir wahrscheinlich später noch einmal. Aber da hat es sicherlich einen Nutzen, einen neuen S1P-Modulator in die Therapie einzuführen. Der wird auch seine Gruppe von Patienten finden. Es ist relativ gut verträglich. Die Voruntersuchungen sind manchmal nicht einfach. Sie sind für uns Gastroenterologen etwas neu. Die Neurologen kennen das schon. Dazu gehört ein EKG und so etwas. Aber wenn es läuft, läuft es gut. Das ist sicherlich eine Stärke. Es wird aber nicht sofort der Marktführer bei den Patienten, die einen TNF-I gehabt haben. Das denke ich bei der Zahl nicht. Aber es ist dort eine effektive Option.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Bokemeyer. – Herr Professor Zeißig, bitte.

Herr Prof. Dr. Zeißig (Universitätsklinikum Dresden): Ich kann mich den Worten nur anschließen und habe dem wenig hinzuzufügen. Tatsächlich muss man sagen – das habe ich in meiner Stellungnahme geschrieben –, dass wir auch auf europäischer Ebene sehen, dass wir in der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer und schwerer Colitis ulcerosa unsere selbstgesteckten Ziele – das ist die klinische Remission, das ist vor allem auch die endoskopische Remission – bei einem Großteil, dem überwiegenden Teil der Patientinnen und Patienten nicht erreichen. Das ist ein unmet need, den man klar definieren muss. Als

Gastroenterologen müssen wir selbstkritisch feststellen, dass wir im Gegensatz beispielsweise zu den Onkologen, Hämatologen über die Jahre wenig Parameter herausgearbeitet haben, die die Frage beantworten, welche Therapie für wen.

Sie hatten gefragt, was wir nach dem Versagen machen. Tatsächlich haben wir wenige Daten dazu und noch weniger Parameter, die uns andeuten würden, in welche Richtung wir gehen. Relativ gut abgesichert ist, dass bei Patienten, die auf den ersten TNF-Antagonisten versagt haben, der Schritt auf den zweiten TNF-Antagonist typischerweise weniger bringt als der Wechsel in eine andere Substanzklasse hinein. Aber dafür, in welche Substanzklasse wir dann hineinwechseln, haben wir wenig gute Daten.

Ich kann aus der Perspektive der Hochschulambulanz, wo wir Patientinnen und Patienten grundsätzlich mit Überweisung von Gastroenterologen sehen, nur sagen: Die Zahlen derer, die am Ende out of option sind, also keine Option mehr haben, kolektomiert werden müssen, sind immer noch sehr hoch. Auch das zeigen die europäischen Daten. Circa 6 bis 8 Prozent der Patientinnen und Patienten gehen innerhalb der ersten fünf Jahre nach Erkrankungsdiagnose in die Kolektomie, und das wird immer etwas euphemistisch als die Heilung der Colitis bezeichnet, aber die Lebensqualität ist danach typischerweise nicht normal. Es gibt einen klaren unmet need, und ich denke, es ist sehr wichtig, dass wir weitere Therapieoptionen brauchen. Ozanimod ist aus meiner Sicht ein wichtiger klinischer Punkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Zeißig. – Jetzt habe ich eine Frage von Frau Hager vom GKV-SV. Bitte.

Frau Hager: Bei meiner Frage geht es auch um die Therapieoptionen. Sie sind auf die medikamentösen Therapieoptionen eingegangen. Herr Zeißig, Sie haben eben die Kolektomie genannt. Meine Frage ist, welchen Stellenwert die operative Resektion im Anwendungsgebiet hat, ob es als gleichwertige Therapieoption zu den medikamentösen Verfahren angesehen und patientenindividuell entschieden wird, welches angewandt wird, oder ob das eine Therapieoption ist, die erst dann eine Rolle spielt, wenn die medikamentösen Therapien ausgeschöpft sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hager. – Wer möchte beginnen?

Herr Prof. Dr. Zeißig (Universitätsklinikum Dresden): Ich kann das gern übernehmen, weil ich den Punkt angesprochen habe. Es gibt letztlich wenige Bereiche innerhalb der CED, wo man eine OP primär als eine gleichwertige Situation zu einer medikamentösen Therapie sehen würde. Da gibt es den Sonderfall des Morbus Crohn, über den wir heute nicht sprechen müssen, denke ich, wo ein kurzstreckiger Befall des Dünndarms eine gleichwertige Option ist.

Bei der Colitis reden wir über die Entfernung des gesamten Dickdarms. Patientinnen und Patienten haben nach dieser Dickdarmentfernung typischerweise im Mittel sechs bis acht Stühle am Tag, davon mindestens einen bis zwei nächtliche Stühle. Ein erheblicher Teil der Patienten entwickelt eine Entzündung des Dünndarpouches und müssen wieder neu behandelt werden. Proktokolektomie mit ileoanaler Pouchanlage ist sicherlich eine Rescue-Therapie für die Colitis ulcerosa, sowohl bei besonders schwer verlaufender Erkrankung als auch, wenn man keine weiteren Optionen hat, aber sicherlich keine gute Primärlösung im Vergleich zu einer guten medikamentösen Behandlung.

Herr Prof. Dr. Bokemeyer (DGVS): Ich würde das gern ergänzen. Ich bin ganz bei Herrn Professor Zeißig, denke aber, dass wir sehen müssen, dass die Chirurgen nicht gern jeden Patienten mit fünf Biologika vorbehandelt haben wollen, weil dann die chirurgischen Optionen schwerer werden. Da sind wir uns einig.

Ich wollte gern noch einen Aspekt nennen. Es kommt auch die Frage, bei wie vielen Patienten das überhaupt eintritt. Wir haben gute Daten, dass die Colitis ulcerosa Gott sei Dank nicht alle so schwer verlaufen, wie sie in der Tertiärambulanz in der Uni Dresden ankommen. 50 Prozent verlaufen relativ leicht und werden mit 5-ASA behandelt. Dann geht es mit diesen Patienten weiter. Die Komplexen kommen immer beim Tertiärzentrum an, deshalb scheint es da so viel

häufiger und wichtiger zu sein. Das muss man berücksichtigen. Das sind nicht zu viele Patienten. Aber es gibt ein ganz klares Problem, dass diese Patienten keine Behandlungsoptionen mehr haben, und da wäre Ozanimod eine gute weitere Option, die man nutzen könnte.

Professor Zeißig hat die Diskussion eben angesprochen. Man sollte nach den ersten TNF aus der Klasse herauswechseln. Dafür haben wir jetzt Hinweise. Aber in unserer Leitlinie steht das häufig noch anders, dass wir, wenn wir Antikörper hatten, in der TNF-Klasse bleiben sollten. Aber es mehren sich die Hinweise, dass es besser wird, wenn wir aus der Klasse wechseln würden und wenn wir vor allen Dingen die Möglichkeiten haben. Die hatten wir vorher nicht. Das ist, glaube ich, auch eine Option.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Bokemeyer, herzlichen Dank, Herr Zeißig. – Frau Hager, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Hager: Vielen Dank, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich Frau Sander von der Patientenvertretung. Bitte schön, Frau Sander.

Frau Sander: Vielen Dank. – Da würde ich gern kurz einhaken, weil es in der Leitlinie nicht die allerletzte Option ist, wenn eine Proktokolektomie gemacht wird, sondern sie soll ab einem bestimmten Stadium immer mitgedacht werden. Ich glaube, darauf zielte auch die Frage von Frau Hager ab. Das ist schon etwas früher. Das ist nicht am Ende der medikamentösen Therapien. Vielleicht könnten Sie das noch etwas ausführen, bitte?

Herr Prof. Dr. Bokemeyer (DGVS): Frau Sander, dazu würde ich gern ausführen, weil ich den Teil in der Leitlinie selbst geschrieben habe. Wir haben eine Fußnote daran, dass in jedem neuen Therapieschritt die Frage gestellt werden müsste, ob die Proktokolektomie eine Option sei. Das ist pauschaliert in jedes Statement hineingekommen. Es geht vor allem darum, die Patienten da hinzuführen, sich damit auseinanderzusetzen, wenn sie davon einen Nutzen haben würden und nicht die Krankheit an die Wand fahren zu lassen. Dass das die allerletzte Option ist, haben wir eben versucht, zu betonen.

Ich bin bei Ihnen, Frau Sander, man soll das immer wieder diskutieren, aber Sie werden immer wieder bei den Patienten Probleme haben, die sich mit Händen und Füßen wehren, ihren Dickdarm vorzeitig aufzugeben. Wenn sie in Kontakt mit einem Chirurgen kommen, der ihnen das darstellt, geht es manchmal etwas besser. Das sind die Bestrebungen, die wir in einem gemeinsamen Gespräch haben. Das wollte Frau Sander, glaube ich, von der Selbsthilfegruppe auch so sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Sander, wollten Sie das sagen?

Frau Sander: Ich wollte noch einmal darstellen, dass es nicht die letzte ist. Das hat Herr Professor Bokemeyer sehr gut zusammengefasst. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich Frau Bickel von der KBV.

Frau Bickel: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage an die Kliniker. Würden Sie die Bestimmung der Patientengruppen und die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, wie sie im IQWiG-Bericht beschrieben sind, unterstützen? Ich kann sie gern wiederholen, wenn Sie sie nicht vor Augen haben.

Dann noch die Frage. Ist diese Patientengruppe A, die hier beschrieben ist, Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation aufweisen, die Patientengruppe, in der Sie das Ozanimod sehen würden? Sie haben es eben schon verklausuliert gesagt. Ich frage mich, ob es Sinn macht, die erste Patientengruppe überhaupt für das Therapiegebiet von Ozanimod zu benennen.

Herr Prof. Dr. Bokemeyer (DGVS): Das habe ich am Anfang schon so angesprochen. Da es die Zulassungsstudie dazu gibt, da es die Daten gibt, dass es in dieser Gruppe wirksam ist, wird es so in die Leitlinie aufgenommen werden, wenn dort mehr Kriterien außer der Efficacy, also der alleinigen Wirksamkeit, eine Rolle spielen. In der Leitlinie sprechen wir zum Beispiel nicht über Rabattsituationen, Preissituationen. Dann ist sicherlich zu diskutieren, dass in dieser Gruppe möglicherweise andere Biologika-Gruppen, Eingruppierungen größere Erfahrungen bieten und vielleicht sogar wirtschaftlich günstiger sind. Aber das war nicht die direkte Frage.

Ich sehe für mich die Gruppe deutlich in der zweiten, der Biologika-erfahrenen Patienten. Die Gruppe in der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist sehr inhomogen, muss man sagen – von TNF über Vedo, Ustekinumab und dann zu Tofacitinib. Wir wissen, dass in Deutschland momentan alle Patienten mit Colitis ulcerosa, die mit Tofa laufen, oft Last-Line-Patienten aufgrund der potenziellen Diskussion und Nebenwirkungen in der Rheumatologie sind. Da hat es sicherlich eine hohe Alternativoption. Wenn wir aber die erste Therapie nur mit TNF haben, gibt es auch andere Optionen, wo wir große Erfahrungen haben, was aber nicht heißt, dass dort Ozanimod nicht wirksam ist. Dann kommen wir möglicherweise in die Wirtschaftlichkeitsdiskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Zeißig, Ergänzungen?

Herr Prof. Dr. Zeißig (Universitätsklinikum Dresden): Ich glaube, der Punkt, den man hinzufügen muss, ist, dass wir in den Studiendaten für Ozanimod, auch für andere Substanzen, immer klar sehen, dass, je früher sie in den Therapiealgorithmus hineingehen, insbesondere, wenn Sie Biologika-erfahrende und nicht Biologika-erfahrene Patientinnen und Patienten vergleichen, dass Sie typischerweise, wenn sie in der Gruppe A sind, erst einmal ein besseres Ansprechen erwarten können. Das sind auf der einen Seite diese Dimension, auf der anderen Seite viele Therapien, mit denen wir über sehr viele Jahre Erfahrungen gesammelt haben. Ich glaube, es bleibt dem einzelnen Arzt überlassen, wie sehr er in neue versus alte Therapien hineingehen möchte.

Was uns wirklich fehlt, sind klare Parameter, die ähnlich zur Hämatologie, zur Onkologie prima vista sagen würden, für diese Gruppe empfiehlt sich dieses Medikament, für jene Gruppe empfiehlt sich ein anderes Medikament. Eben ist die Gruppe A sehr kritisch erwähnt worden. Man muss sagen, dass man in dieser Gruppe A typischerweise am meisten gewinnen kann, was den relativen Anteil derer angeht, die auf die Substanz ansprechen.

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

Frau Bickel: Erstens höre ich jetzt heraus, dass Sie Tofacitinib eigentlich nicht in dieser ersten Gruppe sehen, sondern Sie haben es gerade als Last-Line-Medikament bezeichnet. Das heißt, die Frage ist eigentlich, ob das Tofacitinib in Gruppe A berechtigt ist. Dann noch die Frage an Sie: Wenn ein Patient auf konventionelle Therapien versagt hat, was setzen Sie dann als erstes ein?

Herr Prof. Dr. Bokemeyer (DGVS): Darf ich dazu Stellung nehmen? – Das mit dem Last-Line, habe ich gesagt, so ist in Deutschland momentan die therapeutische Praxis aufgrund der Diskussion um Nebenwirkungen, weil Kinasen und da ist Tofacitinib so weit nach hinten gerutscht sind. Das kommt aus Daten aus der Rheumatologie. Wahrscheinlich ist es bei Colitis ulcerosa nicht ganz so. Aber deshalb ist die Unsicherheit gegeben, und darum wird es nicht so viel verordnet.

Herr Zeißig sagte eben „alt und neu“. Das klingt wie gut und schlecht. Das würde ich bei den Biologika gerade bei den Patienten etwas relativieren wollen. Natürlich kann man auch die Patienten, die noch nie ein Biologikum gesehen, aber auf konventionelle Therapie versagt haben, mit jeder Gruppe der Biologika behandeln. Sie sind dort alle wirksam, und bei allen anderen Biologika ist es das Gleiche, dass die Biologika-naiven Patienten besser ansprechen als die Biologika-erfahrenen. Das ist die negative Selektion der Patienten. Das ist ganz klar.

Ich glaube, dass wir sehen müssen, dass es bei einer Patientengruppe von jungen Patienten, in der viele Frauen sind, eine große Rolle spielt, wo wir Erfahrungen haben. Das macht die Therapie für die Kollegen, die das vor Ort mit den Patientinnen und Patienten besprechen, einfacher. Das sind vielfach Patienten, die irgendwann einen Kinderwunsch haben. Da haben wir mit TNF große Erfahrungen. Das ist ein Argument, weshalb ich häufig, sage ich einmal, wenn ich bei einem Patienten, bei dem eine Biologika-Indikation besteht, aktuell nicht mit fliegenden Fahnen zum Beispiel auf einen Kinasehemmer oder auf Ozanimod gehen würde. Das mag sich mit mehr Erfahrungen ändern. In real world evidence bei Ozanimod bei Colitis ulcerosa gibt es jetzt 15 Fälle. Das ist echt wenig, das muss man schon wissen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Bokemeyer. – Haben Sie dazu eine Ergänzung, Herr Zeißig?

Herr Prof. Dr. Zeißig (Universitätsklinikum Dresden): Vielleicht nur, dass die Leitlinie, weil die Frage zu Tofacitinib kam, diese Option, letztlich gleichwertige Optionen nebeneinander stellt, weil – es tut mir leid, dass ich mich wiederhole – gute Parameter für das eine oder andere fehlen. Das heißt, es bleiben sehr individuelle Entscheidungen. Es kam immer wieder die Frage: Wie machen Sie es denn? Aber es bleiben doch individuelle Entscheidungen. Ich glaube auch, dass wir es untereinander sehr unterschiedlich handhaben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe Herrn Bokemeyer nach der zweiten Einlassung so verstanden, dass er ausdrücklich gesagt hat, wenn ich von der Last-Line-Indikation gesprochen habe, dann ist das keine im leitlinientechnischen Sinne, wo darin steht, erst nach anderen, sondern weil es mit Blick auf Nebenwirkungsprofile in anderen Anwendungsgebieten und andere bewährte Wirkstoffe noch eine gewisse Zurückhaltung gibt, also nicht formal Last-Line-Indikation. So hatten Sie es relativiert.

Herr Prof. Dr. Bokemeyer (DGVS): Ja, einfach nur, dass es im Moment eine praktische Last-Line ist, weil es die Verunsicherung gibt. Darum ist der Markt dort untergegangen. Das muss man so sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie haben in Ihrer Stellungnahme mit Blick auf irgendwelche Wirtschaftlichkeitsbetrachtungen sehr deutlich gesagt, hier ist irgendwann ein Head-to-Head-Vergleich erforderlich, der Biologika versus Biologika in einem Studiendesign darstellt. Wir haben hier im Prinzip die Placebo-Kontrolle. Daraus kann man am Ende des Tages außer in den Fällen, in denen Therapieversagen auf ein erstes Biologikum eine Umstellung indiziert – – Erst daraus kann man ableiten, wo der Mehrwert liegt, was die Effizienz der Therapie angeht. So habe ich Ihre Stellungnahme im Wesentlichen verstanden.

Herr Prof. Dr. Bokemeyer (DGVS): Darf ich das ergänzen? – Ja, das ist so gemeint, aber die richtigen Head-to-Head-Vergleiche helfen uns oft nicht in den jetzigen Entscheidungen. Bis wir die Ergebnisse einer so schwierigen Studie – die wird weltweit aufgelegt – haben, sind wir wahrscheinlich vier Jahre weiter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Und haben zwölf neue Wirkstoffe.

Herr Prof. Dr. Bokemeyer (DGVS): Und haben zwölf neue Wirkstoffe. Das Spiel geht weiter. Darum habe ich gesagt, wenn der Real world evidence-Vergleich statistisch gut begleitet wird, wenn die Patientengruppen angeglichen werden, ist das möglicherweise ein Weg, wenigstens eine relative Vergleichbarkeit bzw. Hinweise zu haben. Man soll die nicht ganz abtun, dass sie uns nicht Hinweise geben, was effektiv ist oder nicht. Man hat größere Patientengruppen, man hat mehr Patienten drin, und man ist schneller, weil man den Markt begleitet. Aber das hilft uns heute nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Bokemeyer. – Frau Sander.

Frau Sander: Ein Head-to-Head-Vergleich ist ein gutes Stichwort. Was für Patienten immer relevant ist, ist der Vergleich. Sie haben leider – ich richte mich direkt an den pharmazeutischen Unternehmer – keine vergleichenden Daten eingereicht. Deshalb habe ich

mir den Assessment-Report der EMA angeschaut und hätte dazu noch eine Frage. Es ist eine neue Wirkstoffklasse. Ich habe geschaut, wie es mit der Lebensqualität ist. Das ist für Patientinnen und Patienten sehr interessant. Sie haben die Lebensqualität mit zwei generischen Fragebögen erhoben, mit dem SF-36 und dem EQ-5D. Hier hat sich bedauerlicherweise im Vergleich zu Placebo keine Verbesserung gezeigt. Es gab keine Unterschiede. Sie können mich aber gerne korrigieren, wenn Sie das anders sehen. Meine Frage wäre noch, warum Sie den IBDQ nicht eingesetzt haben, um die Lebensqualität zu erheben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Sander. Wer macht das für den pU? – Frau Hohmann.

Frau Hohmann (Bristol-Myers Squibb): Wenn ich darf, würde ich an Frau Hagen übergeben, die uns bestimmt etwas zur Lebensqualität sagen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe keine Wortmeldung. Ich habe auf Zuruf reagiert. Irgendeiner sollte etwas dazu sagen.

Frau Dr. Hagen (Bristol-Myers Squibb): Ich würde gern darauf eingehen. Der IBDQ wurde in dieser Studie tatsächlich nicht berücksichtigt. Das stimmt. Zu den exakten Kriterien kann ich leider nichts sagen, da ich in die Studienplanung nicht eingebunden war. Ich würde aber gern auf den ersten Part Ihrer Frage eingehen, weil Sie gemeint haben, dass es keinerlei Unterschiede von Ozanimod gegenüber Placebo gab. Das ist so nicht ganz korrekt. Für den EQ-5D zum Beispiel, der die allgemeine Gesundheitsqualität berücksichtigt, konnten statistisch signifikante Verbesserungen gegenüber Placebo sowohl in der Induktions- als auch in der Erhaltungsphase gezeigt werden. Auch für den SF-36 konnten für diverse Dimensionen, tatsächlich nicht für alle, aber für diverse der acht Dimensionen, quasi stärkere Verbesserungen, auch statistisch signifikante Verbesserungen sowohl in der Induktion als auch in der Erhaltungsphase gezeigt werden. Da hat Ozanimod sehr wohl statistisch signifikante Verbesserungen zeigen können. Das ist ganz wichtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hagen. – Herr Bokemeyer zur Ergänzung. Dann würde ich Frau Sander fragen, ob die Frage beantwortet ist.

Herr Prof. Dr. Bokemeyer (DGVS): Ich würde das gern noch ergänzen. Der IBDQ wurde nicht genutzt. Das muss man manchmal gut verstehen. Dieser IBDQ ist ein spezifischer Fragebogen, der von der McMaster Universität in Kanada mit hohen Lizenzgebühren belegt und von denen immer nach vorn gebracht wird. Mit generischen Instrumenten wie EQ-5D und SF-36 haben wir gute Kontrolldaten in der Gesamtbevölkerung. Da gibt es eine visuelle Analogskala, mit der man das auch ganz gut abbilden kann. Wir benutzten das auch in unseren Real world evidence-Studien, weil wir uns nicht von McMaster knechten lassen wollen, weil wir sonst die Gebühren zwangsweise abgeben müssen. Das ist richtig viel Geld.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Bokemeyer. – Frau Sander.

Frau Sander: Ich glaube, ich habe auf den SF-36 abgestellt. Ich schaue mir den Assessment-Report auf jeden Fall noch einmal an. Aber es hieß, es ist nominell. Vielleicht nennen Sie die Seite, wo das steht, wo die Signifikanzen abgebildet sind. Ich habe dort „nominell“ gefunden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe jetzt Herrn Schwenke, ich vermute dazu, danach Frau Teupen. Herr Schwenke, bitte.

Herr Dr. Schwenke (Bristol-Myers Squibb): Ich wollte kurz erwähnen: Wir haben die Studie im Modul 4 aufgearbeitet. Das Modul 4 haben Sie. Dort sind die Ergebnisse für den FS-36 dargestellt, und dort sehen Sie auch die Signifikanzen, das heißt, überall da, wo die Mittelwertdifferenz ein Konfidenzintervall hat, dass die Null nicht einfließt, ist es automatisch signifikant. Da sehen Sie alle Items, die signifikant sind, und zwar zum Vorteil.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Teupen.

Frau Teupen: Vielleicht zur Ergänzung: Ich habe es mir nicht genau angeschaut, aber der EQ-5D ist aus Sicht des G-BA kein Instrument der Lebensqualität. Das ist klar. Herr Schwenke, es geht vor allen Dingen um den physischen und psychischen Summenscore. Sind die auch signifikant?

Herr Dr. Schwenke (Bristol-Myers Squibb): Bei dem physischen, also bei dem PCS, haben wir einen signifikanten Vorteil, beim MCS, beim mentalen Teil, haben wir keine Signifikanzen und numerischen Vorteil. Aber zumindest beim physischen Item sehen wir die Signifikanz und auch beim EQ-5D-VAS. Was den globalen Gesundheitsstatus angeht, sehen wir auch einen deutlichen Effekt zugunsten von Ozanimod.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Teupen, klar?

Frau Teupen: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Gibt es weitere Fragen? – Ich sehe keine. Dann gebe ich dem pU die Möglichkeit, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte der letzten guten halben Stunde zu replizieren, und dann können wir die Anhörung beenden. Wer macht das? Wieder Frau Hohmann?

Frau Hohmann (Bristol-Myers Squibb): Genau, das mache ich. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Bitte.

Frau Hohmann (Bristol-Myers Squibb): Ich würde mich kurzfassen. Die meisten Fragen bezogen sich auf die therapeutische Praxis, und das können die klinischen Experten am besten beantworten. Wir haben gehört, Patientinnen und Patienten mit CU haben immer noch einen hohen therapeutischen Bedarf. Wir haben geklärt, dass wir uns mit der placebokontrollierten Studie schwertun, den formalen Zusatznutzen abzubilden. Aber dass Ozanimod aus unserer Sicht einen relevanten klinischen Nutzen gegenüber den etablierten Therapien bringt, indem es ein neues Therapieprinzip mit einer hohen Wirksamkeit für beide Patientenpopulationen, wie gemäß Label und in den Studien belegt, darbringt, mit einem vorteilhaften Sicherheitsprofil, das Herr Bokemeyer ansprach, und einer einfachen oralen Einnahme verbindet, auch wenn angesichts der Datenlage und der Bewertungspraxis klar ist, dass der Zusatznutzen formal nicht abgebildet werden kann. Ich hoffe, wir haben die Fragen zur Substanz und dem klinischen Mehrwert beantworten können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Hohmann. Herzlichen Dank vor allen Dingen an Herrn Professor Bokemeyer und Herrn Professor Zeißig, aber auch an alle anderen, die sich an der Diskussion beteiligt haben. Damit können wir diese Anhörung beenden. Wir werden selbstverständlich in unsere Diskussion einbeziehen, was hier diskutiert wurde. Damit einen schönen Tag für diejenigen, die uns jetzt verlassen. – In zwei Minuten geht es weiter mit Tofacitinib, neues Anwendungsgebiet. Für den Rest einen schönen Tag! Tschüss.

Schluss der Anhörung: 14:08 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

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

und

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

Vorgang: 2020-B-348 (Ozanimod)

Stand: Januar 2021

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien der Verfo

Ozanimod

Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

siehe Übersicht II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Patientenindividuell: Operation

Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

Escherichia coli:

- ausgenommen vom Verordnungsausschluss nach AM-RL; Anlage III; Nr. 22: Escherichia coli Stamm Nissle 1917 nur zur Behandlung der Colitis ulcerosa in der Remissionsphase bei Unverträglichkeit von Mesalazin
- E. coli Stamm Nissle 1917 (Mutaflor®) gem. Anlage I d. AM-RL (Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht)), Ziffer 16: „E. coli Stamm Nissle 1917 nur zur Behandlung der Colitis ulcerosa in der Remissionsphase bei Unverträglichkeit von Mesalazin

Verfahren nach § 35a SGB V:

- Vedolizumab (Beschluss vom 08.01.2015)
- Tofacitinib (Beschluss vom 21.02.2019)

Verfahren nach § 35 Abs.1 SGB V:

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

Verfahren nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nummer 6 und Absatz 6 in Verbindung mit § 138 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch SGB V:

Heilmittel-Richtlinie/2. Teil Heilmittelkatalog: 4 Sonstige Erkrankungen: vorrangige Heilmittel: Binegewebssmassage, Colonmassage; ergänzendes Heilmittel: Wärmetherapie (Beschluss vom 19.05.2011)

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet
Zu prüfendes Arzneimittel: Ozanimod Zeposia®	<u>erwartetes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung:</u> Ozanimod ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen, oder diese nicht vertragen haben.
Tumornekrosefaktor alpha (TNF-alpha)-Inhibitoren	
Infliximab L04AB02 generisch z.B. REMICADE®	[...] <u>Colitis ulcerosa</u> Remicade [oder Remsima®; Inflectra®] ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben. ...Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen Remicade ist indiziert zur Behandlung der schweren aktiven Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und 6-MP oder AZA, unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben. [Stand FI: September 2019]
Adalimumab L04AB04 Humira®	[...] <u>Colitis ulcerosa</u> Humira ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf die konventionelle Therapie, einschließlich Glukokortikoide und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist. [Stand FI: November 2019]
Golimumab L04AB04 Simponi®	[...] <u>Colitis ulcerosa (CU)</u> Simponi ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben. „Therapieansprechen.“

	Den verfügbaren Daten zufolge wird ein klinisches Ansprechen auf die Therapie üblicherweise innerhalb von 12 bis 14 Behandlungswochen (d. h. nach 4 Dosen) erzielt. Die Fortführung der Behandlung ist bei Patienten, bei denen innerhalb dieser Zeit kein therapeutischer Nutzen belegt werden kann, zu überdenken. [Stand FI: Feb 19]
Integrininhibitor	
Vedolizumab L04AA33 ENTYVIO®	Entyvio ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen. „Therapieansprechen:“ Bei Patienten mit Colitis ulcerosa sollte die Fortsetzung der Therapie sorgfältig überdacht werden, wenn bis Woche 10 keine Hinweise für einen therapeutischen Nutzen zu beobachten sind. [Stand FI: Feb 19]
JAK-Inhibitor	
Tofacitinib L04AA29 Xeliaz®	Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben. [Stand FI: Januar 2020]
Interleukin-Inhibitor	
Ustekinumab L04AC05. Stelara®	STELARA ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen. [Stand FI: Februar 2020]
5- Aminosalicylsäuren	
Mesalazin A07EC02 generisch z.B. Asacol Tab.	Asacol wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 zur: <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung akuter Schübe der Colitis ulcerosa. • Langzeitbehandlung der Colitis ulcerosa zur Vermeidung eines Rezidivs. [Stand FI: Jan 19]
Sulfasalazin A07EC01 Colo-Pleon® Tabl.	Akutbehandlung und Rezidivprophylaxe der Colitis ulcerosa [...] [Stand FI: März 16]
Olsalazin A07EC03 Dipentum® Tabl.	Leichte und mittelschwere Schübe der akuten Colitis ulcerosa. Rezidivprophylaxe der Colitis ulcerosa. [...][Stand FI: Sept 14]

Immunsuppressiva	
Azathioprin L04AX01 generisch z.B. Azathioprin- ratiopharm®	Azathioprin ist in Fällen der folgenden Erkrankungen bei Patienten, die Steroide nicht vertragen, die steroidabhängig sind oder bei denen trotz hochdosierter Behandlung mit Steroiden keine ausreichende oder nachhaltige therapeutische Wirkung erzielt werden kann, angezeigt: [...] - schwere oder mittelschwere entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) [Stand FI: Juni 18]
Kortikosteroide	
Budesonid A07EA06 Generisch z.B. Budenofalk® Rektalschaum	(topisch) Akutbehandlung der Colitis ulcerosa, die auf das Rektum und das Colon sigmoideum beschränkt ist. [Stand FI: Mai 17]
Budesonid A07EA09 Generisch z.B. Cortiment® Retardtabl.	(systemisch) Einleitung der Remission bei erwachsenen Patienten mit leichter bis mäßig schwerer Colitis ulcerosa, wenn die Behandlung mit 5-ASA nicht ausreicht. [Stand FI: Feb 18]
Hydrocortison- acetat Colifoam® H02AB09 Rektalschaum	(topisch) Entzündliche Erkrankungen im unteren Dickdarmbereich wie Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn und Proktosigmoiditis. [Stand FI: Dez 17]
Prednison H02A B07 generisch z.B. Prednison- ratiopharm® 5 mg Tabletten	Prednison-ratiopharm® 5 mg Tabletten ist angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad: (Dosierungsschemata [DS]: a – d siehe Abschnitt 4.2). [...] <u>Gastroenterologie/Hepatologie:</u> • Colitis ulcerosa (DS: b – c)
Prednisolon H02AB06 generisch	Prednisolon acis ist angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad: (Dosierungsschemata [DS]: a – d siehe Abschnitt 4.2). [...]

z.B. Prednisolon acis Tab.	<u>Gastroenterologie/Hepatologie:</u> • Colitis ulcerosa (DS: b – c)
Methylprednisolon H02AB04 generisch z.B. Methylprednisolon JENAPHARM®	Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glukokortikoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad zum Beispiel: [...] Magen-Darm-Erkrankungen: – Colitis ulcerosa,
Betamethason A07EA04 generisch z.B. Betnesol Rektal-Instillation	(topisch) Linksseitige Colitis ulcerosa im unteren Darmbereich

Quellen: AMIS Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2020-B-348 (Ozanimod)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 17. Dezember 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	6
3.2 Cochrane Reviews	10
3.3 Systematische Reviews.....	12
3.4 Leitlinien.....	30
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	48
Referenzen	50

Abkürzungsverzeichnis

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

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

1 Indikation

Indikation laut AWG: Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen, oder diese nicht vertragen haben.

Indikation Evidenzsynopse: Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Colitis ulcerosa (CU)* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 18.11.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 1211 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 27 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2019 [9].

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

Fazit

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

G-BA, 2019 [12].

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

Anwendungsgebiet

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

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

Ausmaß des Zusatznutzens

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

G-BA, 2018 [13].

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

Fazit

4 Sonstige Erkrankungen

Indikation		Ziel der Physikalischen Therapie	Heilmittelverordnung im Regelfall	
Diagnosengruppe	Leitsymptomatik: Funktionelle/strukturelle Schädigung		A. vorrangige Heilmittel B. optionale Heilmittel C. ergänzende Heilmittel D. standardisierte Heilmittel- kombinationen	Verordnungsmengen je Diagnose ----- weitere Hinweise
S01 Störung der Dickdarmfunktion z. B. - neurogene Darmlähmungen bei ZNS-Erkrankungen/ Rückenmarkserkrankungen - Colon irritabile - Colitis ulcerosa - M. Crohn - Megakolon	a vorübergehende oder dauerhafte chronische Schädigung der intestinalen Funktion mit Schmerzen, Durchfall, Obstipation oder Flatulenz	Besserung des Stoffwechsels Regulierung der Darmmotilität	A. CMBGM C. <i>Wärmetherapie</i>	Erst-VO: • bis zu 6x/VO Folge-VO: • bis zu 6x/VO Gesamtverordnungsmenge des Regelfalls: • bis zu 12 Einheiten Frequenzempfehlung: • mind. 2x wöchentlich

G-BA, 2017 [10].

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

Fazit

Vom 17. November 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. November 2017 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 7. Dezember 2017 (BAnz AT 04.01.2018 B6), wie folgt zu ändern:

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

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

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

G-BA, 2015 [11].

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

Anwendungsgebiet

(...) Colitis ulcerosa

Vedolizumab (Entyvio®) ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

- Ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab unter Berücksichtigung der Vortherapien) (Hinweis: Bei Versagen der Therapie mit einem TNF-alpha-Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab) ist eine Dosisanpassung oder ein Wechsel auf jeweils den anderen TNF-alpha-Antagonisten möglich)

Ausmaß des Zusatznutzens

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

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

3.2 Cochrane Reviews

Davies SC et al., 2020 [7].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention:

- JAK inhibitor

Komparator:

- placebo or an active comparator

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

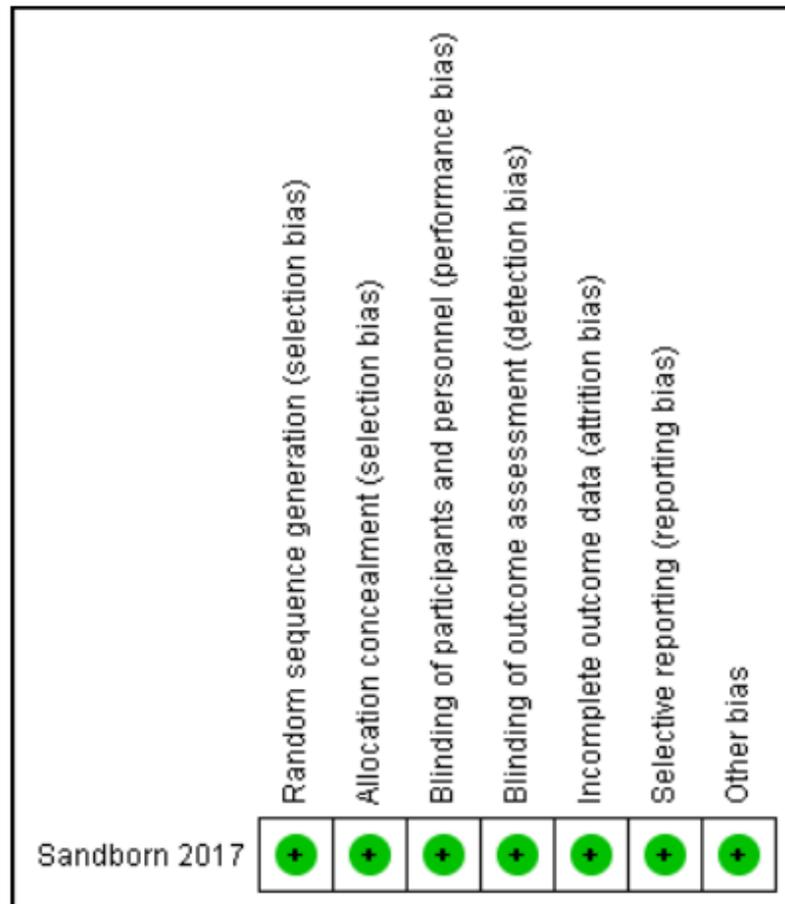
- 1 study

Charakteristika der Population:

- xxx

Qualität der Studien:

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



Studienergebnisse:

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

tofacitinib participants failed to maintain endoscopic remission at 52 weeks compared to 96% (190/198) of placebo participants (RR 0.88, 95% CI 0.83 to 0.92; high-certainty evidence).

- AEs were reported in 76% (299/394) of tofacitinib participants compared with 75% (149/198) of placebo participants (RR 1.01, 95% CI 0.92 to 1.11; high-certainty evidence). Commonly reported AEs included worsening UC, nasopharyngitis, arthralgia (joint pain) and headache. SAEs were reported in 5% (21/394) of tofacitinib participants compared with 7% (13/198) of placebo participants (RR 0.81, 95% CI 0.42 to 1.59; low-certainty evidence). SAEs included non-melanoma skin cancers, cardiovascular events, cancer other than non-melanoma skin cancer, Bowen's disease, skin papilloma and uterine leiomyoma (a tumour in the uterus). There was a higher proportion of participants who withdrew due to an AE in the placebo group compared to the tofacitinib group. Nine per cent (37/394) of participants taking tofacitinib withdrew due to an AE compared to 19% (37/198) of participants taking placebo (RR 0.50, 95% CI 0.33 to 0.77; moderate-certainty evidence). The most common reason for withdrawal due to an AE was worsening UC. The included study did not report on endoscopic response or on mean disease-specific quality of life scores.

Fazit der Autoren

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

Kommentare zum Review

3.3 Systematische Reviews

Singh S et al., 2020 [27].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention:

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

Komparator:

- placebo or another active agent

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

- searched publication databases through September 30, 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane/GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Charakteristika der Population:

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

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

- Second-line Pharmacotherapy for Moderate-Severe Ulcerative Colitis

Direct meta-analysis:

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

NMA:

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

Fazit der Autoren

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

Kommentare zum Review

Choy MC et al., 2019 [5].

Systematic Review and Meta-analysis: Optimal Salvage Therapy in Acute Severe Ulcerative Colitis.

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention:

- IFX as rescue therapy

Komparator:

- Not mentioned (see results)

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Approach / Newcastle Ottawa Scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Forty-one cohorts (n = 2158 cases)

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

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

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

Fazit der Autoren

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

Kommentare zum Review

Damiao A et al., 2019 [6].

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

Fragestellung

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

Methodik

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

Intervention/Komparator:

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

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

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

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

- **Induction of clinical remission in ulcerative colitis:** Chande et al, evaluated MTX versus placebo (RR: 0.96; 95%CI: 0.58-1.59), 6-MP (RR: 0.74; 95%CI: 0.43-1.29), and 5-ASA (RR: 2.33; 95%CI: 0.66-3.64) in UC, with no statistically significant difference. Baumgart et al, and Lasa et al, indicated numerical superiority of tacrolimus versus placebo for induction of clinical remission in UC [odds ratio (OR): 2.27; 95%CI: 0.35-14.75; RR: 0.91; 95%CI: 0.82-1.00, respectively], but the results did not reach statistical significance due to the small number of enrolled patients.
- **Maintenance of clinical remission in ulcerative colitis:** Only one meta-analysis fulfilled the eligibility criteria for clinical remission maintenance, and that analysis showed no statistically significant difference between MTX and placebo (RR: 0.64; 95%CI: 0.28-1.45), 5-ASA (RR: 1.12; 95%CI: 0.06-20.71) or 6-MP (RR: 0.22; 95%CI: 0.03-1.45) in UC.
- **Induction of clinical response in ulcerative colitis:** Komaki et al, Baumgart et al, and Lasa et al showed the superiority of tacrolimus versus placebo for clinical response in UC (RR: 4.61; 95%CI: 2.09-10.17; OR: 8.66; 95%CI: 1.79-42.00; RR: 0.58; 95%CI: 0.45-0.73,

respectively). Narula et al, compared IFX versus cyclosporine in patients with UC. The clinical response rates for cyclosporine and IFX were 41.7% vs 43.8% in RCTs and 55.4% vs 74.8% in non-RCTs (OR: 2.96; 95%CI: 2.12-4.14).

- **Maintenance of clinical response** in Crohn's disease and **ulcerative colitis**: No metaanalysis was found concerning the maintenance of clinical response in CD or UC.
- Mucosal healing: **For mucosal healing induction in UC**, one meta-analysis showed a favorable mucosal healing rate with tacrolimus versus placebo (RR: 0.59; 95%CI: 0.46-0.74) in a 12-wk horizon analysis. When compared to IFX in CD, AZA was not favorable for induction of mucosal healing during a follow-up period of 26 wk.

Meta-analysis for secondary outcomes: Qualitative review

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

Individual studies: Qualitative review

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

Fazit der Autoren

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

Kommentare zum Review

Bonovas S et al., 2018 [2].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- Patients with moderate-to-severe UC

Intervention/Komparator:

- Tofacitinib or biologics as induction and/or maintenance therapy

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

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

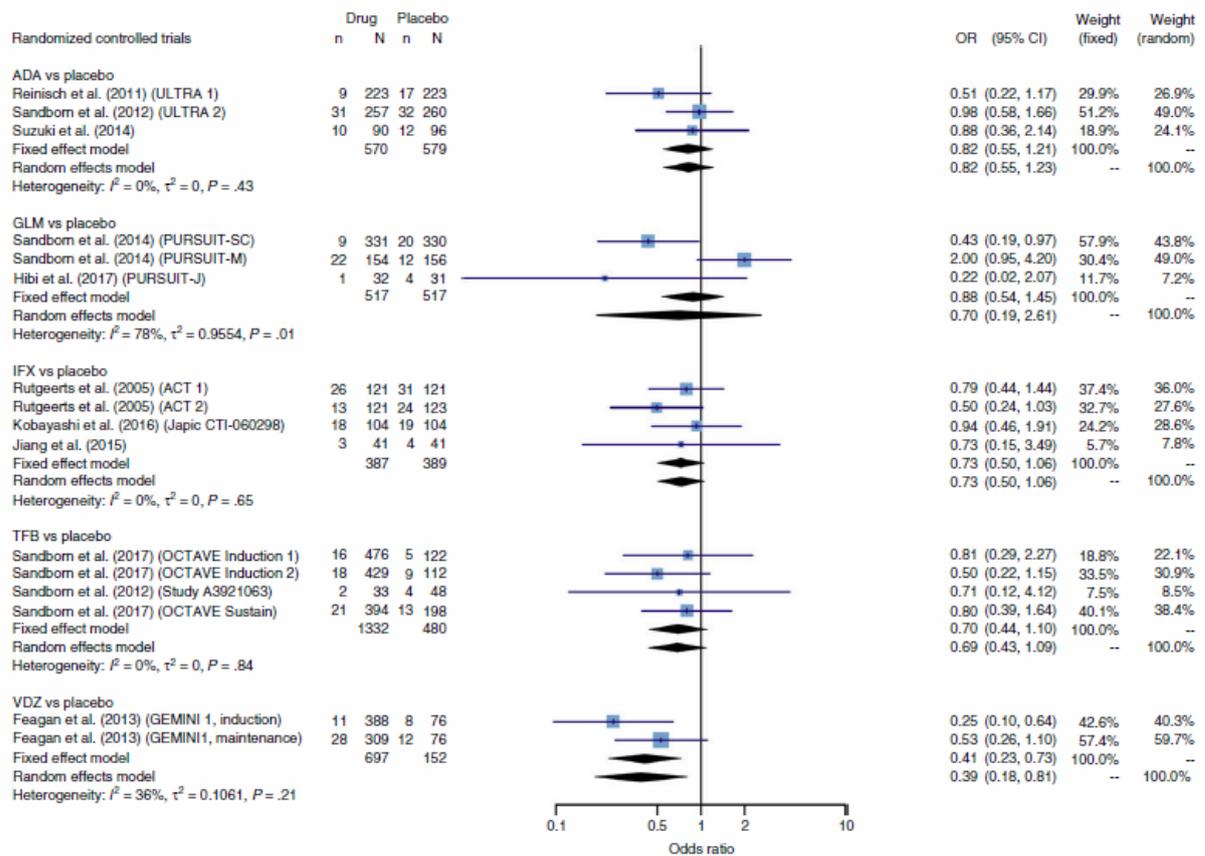


FIGURE 5 Serious adverse events in moderate-to-severe ulcerative colitis: forest plot. ADA, adalimumab; GLM, golimumab; IFX, infliximab; OR, odds ratio; TFB, tofacitinib; VDZ, vedolizumab

Fazit der Autoren

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

Kommentare zum Review

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

Bonovas S al., 2018 [3].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention:

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

Komparator:

- placebo, or against each other

Endpunkte:

- AEs

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 31 trials including 5689 IBD patients

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

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

Fazit der Autoren

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

evidence-based decisions that align with their values, preferences, and tolerance of risks and benefits.

Kommentare zum Review

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

Pachos P et al., 2018 [24].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- patients with moderate-to-severe ulcerative colitis

Intervention:

- Tofacitinib

Komparator:

- placebo or any active comparator

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane and GRADE approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- three trials with 1220 participants

Charakteristika der Population:

Table 1 Studies and participants' baseline characteristics

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

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

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

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

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

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

Table 3 Subgroup analysis based on prior anti-TNF exposure

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

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

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

[‡]Mucosal healing: Endoscopic subscore ≤ 1

CI, confidence interval; TNF, tumor necrosis factor

Fazit der Autoren

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

Singh S et al., 2018 [26].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention:

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

Komparator:

- another biologic agent, small molecule or placebo

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

- through May 31, 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

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

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

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

Fazit der Autoren

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

Kommentare zum Review

Mao EJ et al., 2017 [18].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- moderate-to-severe CD or UC patients

Intervention/Komparator:

- placebo arm or two active treatments

Endpunkte:

- hospitalisation and surgery

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE/PubMed published between January 1980 and May 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane collaboration tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Charakteristika der Population:

Table 1 | Characteristics of included studies

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

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

* Fistulising Crohn's disease.

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

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

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

Surgery: The same two trials were eligible for inclusion in an analysis of rates of surgery. Pooled proportion of patients undergoing colectomy was 0.06 with anti-TNF biological use and 0.07 for placebo. In a random effects model, anti-TNF biological use was associated with a lower rate of surgery (OR 0.69, 95% CI 0.49–0.97) with a statistically significant reduction for IFX (OR 0.61, 95% CI 0.38–0.97) but not adalimumab (OR 0.79, 95% CI 0.43–1.46).

- Bayesian network meta-analysis was performed to compare efficacy of infliximab against adalimumab: No differences between the two treatments were observed in the rates of UC-related hospitalisation (OR 1.67, 95% CrI 0.42–6.88). The rates of colectomy were also comparable for adalimumab compared to infliximab (OR 1.28, 95% CrI 0.29–5.85). Similar results were noted in a sensitivity analysis using a random effects model with an uninformative prior. In a fixed-effect model, adalimumab was associated with a higher likelihood of surgery compared to infliximab (OR 1.67, 95% CrI 1.01–2.75) with a 98% probability of superiority of infliximab over adalimumab.

Treatment rankings analysis demonstrated the probability of infliximab being the best treatment for reducing hospitalisation and surgery to be 85.85% and 66.49% respectively.

Fazit der Autoren

In conclusion, we demonstrate that anti-TNF biologics were associated with a statistically significant and meaningful reduction in hospitalisation and surgery in CD and UC. For these outcomes, we observed no difference between infliximab and adalimumab though the available data points were few. We did not note a statistically significant reduction in surgery or hospitalisation among those with Crohn's disease treated with vedolizumab or azathioprine though there was only one eligible trial for each of these comparisons. In addition, azathioprine was inferior to both infliximab and adalimumab in reducing CD-related hospitalisation. There is an important need for future comparative effectiveness studies and randomised control trials to examine hospitalisation and surgery as endpoints and demonstrate a meaningful reduction in such outcomes for these complex and progressively disabling diseases.

Kommentare zum Review

- small number of eligible trials

Bonovas S et al., 2016 [1].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention/Komparator:

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

Endpunkte:

- infectious AEs and malignancies

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

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

Fazit der Autoren

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

Kommentare zum Review

Mocko P et al., 2016 [19].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- patients with IBD

Intervention/Komparator:

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

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

- In the case of the midterm follow-up, it was possible to conduct the NMA for assessing the relative safety profile of certolizumab pegol and infliximab, and in the case of the long-term follow-up, of infliximab, adalimumab, golimumab, and vedolizumab.

- There were no significant differences in the rate of adverse events in patients treated with all analyzed biologic drugs for IBD.
- The analysis of probability for being the safest treatment showed that infliximab was the best option in most analysed endpoints both in mid-term and in long-term follow-ups.

Fazit der Autoren

The results of our NMA revealed no statistically significant differences in the safety profile between the analysed biologic drugs (infliximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab, and certolizumab pegol) in the treatment of patients with IBD both in mid-term and long-term follow-ups. Further studies should be performed to confirm our findings, including head-to-head comparisons between these drugs.

Kommentare zum Review

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

3.4 Leitlinien

Feuerstein JD et al., 2020 [8] & Singh S et al., 2020 [25].

American Gastroenterological Association (AGA)

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

Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE/GoR

- GRADE approach

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

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

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

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

Recommendations

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

- | | | |
|---|-------------------|---------------|
| 10. In hospitalized adult patients with ASUC refractory to intravenous corticosteroids, the AGA suggests using infliximab or cyclosporine. | Conditional | Low |
| 11. In hospitalized adult patients with acute severe UC being treated with infliximab, the AGA makes no recommendation on routine use of intensive vs standard infliximab dosing. | No recommendation | Knowledge gap |

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

German Society for Digestive and Metabolic Diseases (DGVS)

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

Fragestellung

Recommendations for diagnosis and treatment of ulcerative colitis.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

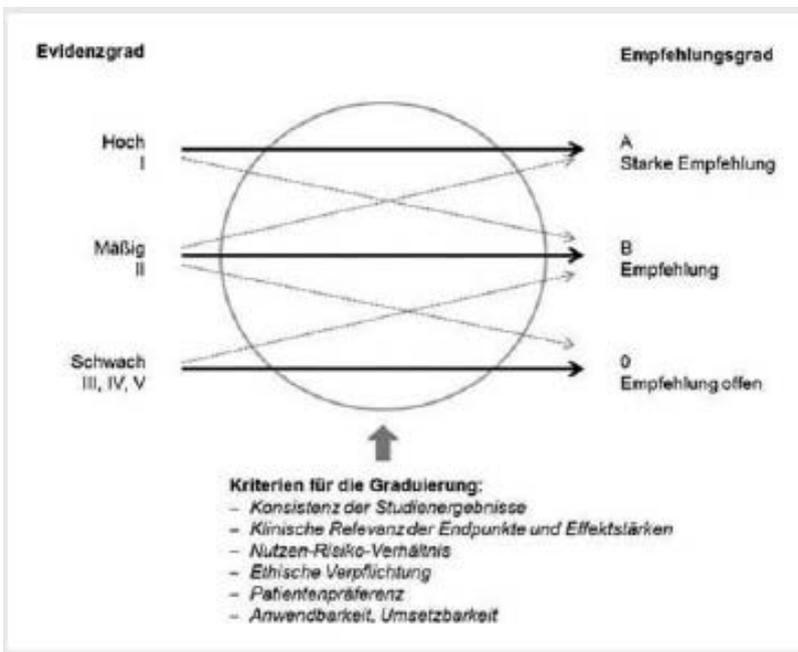
LoE/GoR

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

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

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

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



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

Sonstige methodische Hinweise

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

Empfehlungen

Remissionserhaltung bei primär unkomplizierter Colitis ulcerosa

EMPFEHLUNG 3.20

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

Starker Konsens

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

Komplizierte Verlaufsformen der Colitis ulcerosa/ Schwere Colitis ulcerosa

- Konventionelle Therapie

EMPFEHLUNG 3.23

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

Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

EMPFEHLUNG 3.24

Patienten mit einem schweren akuten Schub sollten eine Thromboseprophylaxe erhalten.

Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens



EMPFEHLUNG 3.25

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

Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

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

Colitis ulcerosa refraktär auf systemische Steroidtherapie

EMPFEHLUNG 3.26 (MODIFIZIERT 2019)

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



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

Konsens

EMPFEHLUNG 3.27

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

Starker Konsens

EMPFEHLUNG 3.28

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

Starker Konsens

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

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



EMPFEHLUNG 3.29 (MODIFIZIERT 2019)

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

Starker Konsens

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

Colitis ulcerosa mit steroidabhängigem Verlauf

EMPFEHLUNG 3.30 (MODIFIZIERT 2019)

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

Empfehlungsgrad B, starker Konsens

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

Colitis ulcerosa mit nicht ausreichendem Ansprechen auf eine Therapie mit Thiopurinen

EMPFEHLUNG 3.31 (MODIFIZIERT 2019)

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

Empfehlungsgrad B, starker Konsens

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

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

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

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

EMPFEHLUNG 3.32 (MODIFIZIERT 2019)

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

Starker Konsens

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

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

Wirkung von TNF-Antikörpern nach primärem Therapieversagen von Vedolizumab liegen zurzeit nicht vor. In der OCTAVE-1- und der OCTAVE-2-Studie zur Wirksamkeit von Tofacitinib bei CU wurden Patienten mit vorangegangenen Therapieversagen auf TNF-Antikörper eingeschlossen. Ca. 50% der Patienten in den OCTAVE-Studien wurden mit TNF-Antikörpern vorbehandelt [380]. (...) Basierend auf den Ergebnissen der OCTAVE-Studien stellt Tofacitinib eine Therapieoption bei Patienten mit einem Versagen auf einen TNF-Antikörper dar. Eine generelle Priorisierung bezüglich der Wahl der geeigneten Therapie bei Versagen einer TNF-Antikörper-Therapie kann aufgrund fehlender Vergleichsstudien nicht gegeben werden. Da es sich bei den Patienten mit primärem oder sekundärem Therapieversagen auf einen TNF-Antikörper grundsätzlich um eine sehr kranke und häufig „austherapierte“ Patientenpopulation handelt, sollte in dieser Situation die Möglichkeit einer Proktokolektomie immer mit in Erwägung gezogen und mit den Patienten diskutiert werden.

Remissionserhaltung bei kompliziertem Verlauf einer Colitis ulcerosa

EMPFEHLUNG 3.33

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

Empfehlungsgrad B, starker Konsens

EMPFEHLUNG 3.34 (MODIFIZIERT 2019)

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

Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

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

Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

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

Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

EMPFEHLUNG 3.35

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

Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

EMPFEHLUNG 3.36 (MODIFIZIERT 2019)

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

Expertenkonsens, starker Konsens

EMPFEHLUNG 3.38

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

Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens

Unter einer Therapie mit Calcineurininhibitoren sollen regelmäßig Spiegelbestimmungen durchgeführt werden.

Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens

NICE, 2019 [22]. (siehe auch CADTH 2019 [4])

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Ulcerative colitis Management in adults, children and young people.

Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- May 2019: This guideline is an update of NICE guideline CG166 (published June 2013) and replaces it.
 - We have reviewed the evidence on inducing remission for people with mild-to-moderate ulcerative colitis. These recommendations are marked [2019].

- Recommendations marked [2008] or [2013] last had an evidence review in 2008 or 2013. In some cases minor changes have been made to the wording to bring the language and style up to date, without changing the meaning.

LoE/GoR

- the wording of recommendation reflects the strength of recommendation (for example the word “offer” was used for strong recommendations and “consider” for weak recommendations)

Recommendations

Treating mild-to-moderate ulcerative colitis

Extensive disease

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

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

- For guidance on biologics and Janus kinase inhibitors for treating moderately to severely active ulcerative colitis, see the NICE technology appraisal guidance on:
 - infliximab, adalimumab and golimumab for moderately to severely active ulcerative colitis [20]
 - Infliximab, adalimumab and golimumab are recommended, within their marketing authorisations, as options for treating moderately to severely active ulcerative colitis in adults whose disease has responded inadequately to conventional therapy including corticosteroids and mercaptopurine or azathioprine, or who cannot tolerate, or have medical contraindications for, such therapies.
 - The choice of treatment between infliximab, adalimumab or golimumab should be made on an individual basis after discussion between the responsible clinician and the patient about the advantages and disadvantages of the treatments available. This should take into consideration therapeutic need and whether or not the patient is likely to adhere to treatment. If more than 1 treatment is suitable, the least expensive should be chosen (taking into account administration costs, dosage and price per dose).
 - Infliximab is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating severely active ulcerative colitis in children and young people aged 6–17 years whose disease has responded inadequately to conventional therapy including corticosteroids and mercaptopurine or azathioprine, or who cannot tolerate, or have medical contraindications for, such therapies.
 - Infliximab, adalimumab or golimumab should be given as a planned course of treatment until treatment fails (including the need for surgery) or until 12 months after starting treatment, whichever is shorter. Specialists should then discuss the risks and

benefits of continued treatment with the patient, and their parent or carer if appropriate:

- They should continue treatment only if there is clear evidence of response as determined by clinical symptoms, biological markers and investigation, including endoscopy if necessary. People who continue treatment should be reassessed at least every 12 months to determine whether ongoing treatment is still clinically appropriate.
- They should consider a trial withdrawal from treatment for all patients who are in stable clinical remission. People whose disease relapses after treatment is stopped should have the option to start treatment again.
- vedolizumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis [23]
 - Vedolizumab is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating moderately to severely active ulcerative colitis in adults only if the company provides vedolizumab with the discount agreed in the patient access scheme.
 - Vedolizumab should be given until it stops working or surgery is needed. At 12 months after the start of treatment, people should be reassessed to see whether treatment should continue. Treatment should only continue if there is clear evidence of ongoing clinical benefit. For people in complete remission at 12 months, consider stopping vedolizumab, resuming treatment if there is a relapse. People who continue vedolizumab should be reassessed at least every 12 months to see whether continued treatment is justified.
- tofacitinib for moderately to severely active ulcerative colitis [21]
 - Tofacitinib is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating moderately to severely active ulcerative colitis in adults when conventional therapy or a biological agent cannot be tolerated or the disease has responded inadequately or lost response to treatment. It is recommended only if the company provides tofacitinib with the discount agreed in the commercial arrangement.

Treating acute severe ulcerative colitis: all extents of disease

The multidisciplinary team

- For people admitted to hospital with acute severe ulcerative colitis:
 - ensure that a gastroenterologist and a colorectal surgeon collaborate to provide treatment and management
 - ensure that the composition of the multidisciplinary team is appropriate for the age of the person
 - seek advice from a paediatrician with expertise in gastroenterology when treating a child or young person
 - ensure that the obstetric and gynaecology team is included when treating a pregnant woman. [2013]

Step 1 therapy

- For people admitted to hospital with acute severe ulcerative colitis (either a first presentation or an inflammatory exacerbation):
 - offer intravenous corticosteroids to induce remission and

- assess the likelihood that the person will need surgery. [2013]
 - Consider intravenous ciclosporin or surgery for people:
 - who cannot tolerate or who decline intravenous corticosteroids or
 - for whom treatment with intravenous corticosteroids is contraindicated.
- Take into account the person's preferences when choosing treatment. [2013]

Step 2 therapy

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

Maintaining remission in people with ulcerative colitis

All extents of disease

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

Lamb CA et al., 2019 [17].

British Society of Gastroenterology (BSG)

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

Fragestellung

Management of inflammatory bowel disease in adults over 16 years.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE/GoR

- GRADE

Recommendations for UC

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

Gionchetti P et al., 2017 [14].

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

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

Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE/GoR

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

Recommendations

3.1.1. Severe ulcerative colitis

Statement 4

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

Statement 5

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

Statement 6

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

(...)

3.1.2.2. Extensive ulcerative colitis.

Statement 8

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

Oral BDP, alone or combined with oral mesalazine, is more effective than mesalazine alone [LE: 1b; GR: A].

- Remission: maintenance with immunosuppressive therapies

3.2.1. Azathioprine and mercaptopurine

Statement 9

Thiopurines are recommended for patients with steroid-dependent UC [LE: 1a; GR: A] and for patients in whom cyclosporine was used to induce remission [LE: 3; GR: C].

Thiopurines can also be considered as a treatment for a severe attack of UC in patients responding to intensive intravenous steroids for the induction of remission [LE: 5; GR: D].

In thiopurine-naïve patients responding to infliximab for the induction of remission, azathioprine or mercaptopurine can be considered an alternative to infliximab for maintenance of remission [LE: 5; GR: D].

Thiopurines are an option in patients who have experienced early or frequent relapses while taking mesalazine at optimal dose or who are intolerant to mesalazine [LE: 5; GR: D]. Addition or continuation of oral mesalazine is recommended but special attention must be given to the possible occurrence of myelotoxicity [LE: 5; GR: D].

The switch to mercaptopurine may be considered in UC patients with azathioprine intolerance [LE: 3; GR: C].

Thiopurines can be given for at least 5 years [LE: 5; GR: D].

3.2.2. Methotrexate

Statement 10

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

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2020) am 17.11.2020

#	Suchfrage
1	[mh "Colitis, Ulcerative"]
2	[mh "Inflammatory Bowel Diseases"[mj]]
3	colitis:ti,ab,kw NEAR/3 (ulcerosa OR ulcerative):ti,ab,kw
4	(inflammatory NEXT bowel NEXT disease*):ti,ab,kw
5	{OR #1-#4}
	#5 with Cochrane Library publication date from Nov 2015 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 17.11.2020

#	Suchfrage
1	colitis, ulcerative/therapy[mh]
2	"inflammatory bowel diseases/therapy"[mh:noexp]
3	"inflammatory bowel diseases/drug therapy"[mh:noexp]
4	(ulcerative colitis[tiab]) OR (colitis ulcerosa[tiab])
5	(inflammatory bowel disease[ti]) OR (inflammatory bowel diseases[ti])
6	(#4 OR #5) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
7	#1 OR #2 OR #3 OR #6
8	(#7) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab]

	OR research*[tiab])) OR ((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab]) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
9	((#8) AND ("2015/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 17.11.2020

#	Suchfrage
1	colitis, ulcerative[mh]
2	inflammatory bowel disease[mh:noexp]
3	(ulcerative colitis[tiab] OR (colitis ulcerosa[tiab])
4	(inflammatory bowel disease[ti] OR (inflammatory bowel diseases[ti])
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
7	((#6) AND ("2015/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp] OR letter[ptyp]))
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Bonovas S, Fiorino G, Allocca M, Lytras T, Nikolopoulos GK, Peyrin-Biroulet L, et al.** Biologic therapies and risk of infection and malignancy in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14(10):1385-1397.e1310.
2. **Bonovas S, Lytras T, Nikolopoulos G, Peyrin-Biroulet L, Danese S.** Systematic review with network meta-analysis: comparative assessment of tofacitinib and biological therapies for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47(4):454-465.
3. **Bonovas S, Nikolopoulos GK, Lytras T, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Danese S.** Comparative safety of systemic and low-bioavailability steroids in inflammatory bowel disease: Systematic review and network meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84(2):239-251.
4. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Infliximab biosimilar (Renflexis); CADTH Canadian drug expert committee recommendation [online]. Ottawa (CAN): CADTH; 2019. [Zugriff: 18.11.2020]. (Common drug review). URL: <https://www.cadth.ca/infliximab-20>.
5. **Choy MC, Seah D, Faleck DM, Shah SC, Chao CY, An YK, et al.** Systematic review and meta-analysis: optimal salvage therapy in acute severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2019;25(7):1169-1186.
6. **Damião A, de Azevedo MFC, Carlos AS, Wada MY, Silva TVM, Feitosa FC.** Conventional therapy for moderate to severe inflammatory bowel disease: a systematic literature review. *World J Gastroenterol* 2019;25(9):1142-1157.
7. **Davies SC, Hussein IM, Nguyen TM, Parker CE, Khanna R, Jairath V.** Oral Janus kinase inhibitors for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2020(1):Cd012381. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012381.pub2>.
8. **Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, Siddique SM, Falck-Ytter Y, Singh S.** AGA Clinical Practice Guidelines on the management of moderate to severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2020;158(5):1450-1461.
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Arzneimittel-Richtlinie: Anlage III; Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse von sonstigen Produkten; zuletzt geändert am 15. Februar 2019 [online]. Berlin (GER): GBA; 2019. [Zugriff: 18.11.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-520/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkung_2019-02-15.pdf.
10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX - Festbetragsgruppenbildung; Infliximab, Gruppe 1, in Stufe 1 nach § 35 Abs. 1 SGB V vom 17. November 2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 18.11.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3132/2017-11-17_AM-RL-IX_Infliximab_G1S1_BAnz.pdf.

11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 08.01.2015 - Vedolizumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2015. [Zugriff: 18.11.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-125/2015-01-08_Geltende-Fassung_Vedolizumab_D-122%20.pdf.
12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 21.02.2019 - Tofacitinib (neues Anwendungsgebiet: Colitis Ulcerosa) [online]. Berlin (GER): GBA; 2019. [Zugriff: 18.11.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-380/2019-02-21_Geltende-Fassung_Tofacitinib-nAWG_D-374.pdf.
13. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Heilmittel-Richtlinie/HeilM-RL); Zweiter Teil - Zuordnung der Heilmittel zur Indikation (Heilmittelkatalog); zuletzt geändert am 21. September 2017 [online]. Berlin (GER): GBA; 2018. [Zugriff: 18.11.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1484/HeilM-RL_2017-09-21_iK-2018-01-01.pdf.
14. **Gionchetti P, Rizzello F, Annese V, Armuzzi A, Biancone L, Castiglione F, et al.** Use of corticosteroids and immunosuppressive drugs in inflammatory bowel disease: Clinical practice guidelines of the Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease. *Dig Liver Dis* 2017;49(6):604-617.
15. **Kucharzik T, Dignass AU, Atreja A, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K, et al.** Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa; aktualisierte S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) [online]. AWMF-Registernummer 021-009. 28.11.2019 (Addendum). Berlin: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2019. [Zugriff: 18.11.2020]. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-009.html>.
16. **Kucharzik T, Dignass AU, Atreja A, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K, et al.** Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa; Leitlinienreport der aktualisierte S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) [online]. AWMF-Registernummer 021-009. 28.11.2019 (Addendum). Berlin: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2019. [Zugriff: 18.11.2020]. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-009.html>.
17. **Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al.** British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2019;68(Suppl 3):s1-s106.
18. **Mao EJ, Hazlewood GS, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, Ananthakrishnan AN.** Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of immunosuppressants and biologics for reducing hospitalisation and surgery in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45(1):3-13.
19. **Moćko P, Kawalec P, Pilc A.** Safety profile of biologic drugs in the therapy of ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2016;36(8):870-879.
20. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Infliximab, adalimumab and golimumab, for treating moderately to severely active ulcerative colitis after the failure of conventional therapy [online]. London (GBR): NICE; 2015. [Zugriff: 18.11.2020]. (Technology appraisal guidance; Band 329). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta329/chapter/1-Guidance>.

21. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Tofacitinib for moderately to severely active ulcerative colitis [online]. London (GBR): NICE; 2018. [Zugriff: 18.11.2020]. (Technology appraisal guidance; Band 547). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta547/chapter/1-Recommendations>.
22. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Ulcerative colitis: management [online]. London (GBR): NICE; 2019. [Zugriff: 18.11.2020]. (NICE guideline; Band NG 130). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng130>.
23. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Vedolizumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis [online]. London (GBR): NICE; 2015. [Zugriff: 18.11.2020]. (Technology appraisal guidance; Band 342). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta342/chapter/1-Guidance>.
24. **Paschos P, Katsoula A, Giouleme O, Sarigianni M, Liakos A, Athanasiadou E, et al.** Tofacitinib for induction of remission in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol* 2018;31(5):572-582.
25. **Singh S, Allegretti JR, Siddique SM, Terdiman JP.** AGA Technical Review on the management of moderate to severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2020;158(5):1465-1496.
26. **Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, Murad MH.** Systematic review with network meta-analysis: first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47(2):162-175.
27. **Singh S, Murad MH, Fumery M, Dulai PS, Sandborn WJ.** First- and second-line pharmacotherapies for patients with moderate to severely active ulcerative colitis: an updated network meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18(10):2179-2191.e2176.



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

- keine fristgerecht eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 VerfO