IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

IQWiG-Berichte – Nr. 247

Vedolizumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A14-23
Version: 1.0
Stand: 13.10.2014

Impressum

Herausgeber:
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:
Vedolizumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:
Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:
15.07.2014

Interne Auftragsnummer:
A14-23

Anschrift des Herausgebers:
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0
Fax: +49 (0)221 – 35685-1
E-Mail: berichte@iqwig.de
Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Hintergrund

Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Vedolizumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.07.2014 übermittelt.

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

Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

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

Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Der Wirkstoff Vedolizumab ist für 2 verschiedene Anwendungsgebiete zugelassen. Das vorliegende Dokument enthält für jedes dieser Anwendungsgebiete ein Bewertungsmodul. In der nachfolgenden Tabelle werden die Anwendungsgebiete und das jeweils zugehörige Bewertungsmodul benannt.

Tabelle 1: Anwendungsgebiete und zugehörige Bewertungsmodule

Anwendungsgebiet	**Bewertungsmodul**
Colitis ulcerosa	I
Morbus Crohn	II

Jedes Bewertungsmodul gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 jedes Bewertungsmoduls sind die wesentlichen Inhalte der Bewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 2 zeigt den Aufbau eines Bewertungsmoduls im Detail.

Tabelle 2: Erläuterungen zum Aufbau eines Bewertungsmoduls

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Bewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

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

Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz - AMNOG). Bundesgesetzblatt Teil 1 2010; (67): 2262-2277.

2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 08.05.2014 [Zugriff: 12.05.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-873/VerfO_2014-03-20.pdf.

Vedolizumab

Bewertungsmodul I

Colitis ulcerosa

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Matthias Breidert, Kliniken im Naturpark Altmühltal, Kösching

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Bewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Bewertung eingebunden. Für die Inhalte der Bewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Bewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG[1]:

- Susanne Haag
- Katharina Biester
- Andreas Gerber-Grote
- Ulrich Grouven
- Elke Hausner
- Thomas Kaiser
- Florina Kerekes
- Corinna Kiefer
- Marco Knelangen
- Sarah Mostardt
- Anette ten Haaf
- Min Zhou

Schlagwörter: Vedolizumab, Colitis Ulcerosa, Nutzenbewertung

Keywords: Vedolizumab, Colitis – Ulcerative, Benefit Assessment

[1] Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ..... **I.vi**
Abbildungsverzeichnis ..... **I.vii**
Abkürzungsverzeichnis ..... **I.viii**
I 1 Hintergrund **I.1**
I 2 Nutzenbewertung **I.2**
I 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung **I.2**
I 2.2 Fragestellung **I.6**
I 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool **I.7**
I 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen **I.13**
I 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens **I.13**
I 2.6 Liste der eingeschlossenen Studien **I.14**
I 2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers **I.15**
I 2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1) I.15
I 2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A) I.16
I 2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien I.16
I 2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse I.18
I 2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung I.18
I 2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung I.18
I 2.7.2.3.2 Studienpool I.20
I 2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel I.20
I 2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien I.20
I 2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien I.21
I 2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen I.21
I 2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens I.22
I 2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise I.22

I 2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht I.22
I 2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte I.23
I 2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche I.23
I 2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen I.23
I 2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen I.24
I 2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten I.24
I 3 Kosten der Therapie I.25
I 3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) I.25
I 3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation I.25
I 3.1.2 Therapeutischer Bedarf I.25
I 3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation I.25
Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten I.26
I 3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen I.27
I 3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) I.27
I 3.2.1 Behandlungsdauer I.27
I 3.2.2 Verbrauch I.27
I 3.2.3 Kosten I.27
I 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen I.27
I 3.2.5 Jahrestherapiekosten I.28
I 3.2.6 Versorgungsanteile I.28
I 3.3 Konsequenzen für die Bewertung I.28
I 4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers I.29
I 4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1) I.29
I 4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2) I.29
I 4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3 A, Abschnitt 3.4) I.29
I 5 Zusammenfassung der Bewertung I.30
I 5.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet I.30
I 5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie I.30

I 5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen I.31
I 5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung I.32
I 5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung I.32
I 6 Literatur I.34
I Anhang A – Charakterisierung der vom pU im indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien I.37
I Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen) I.42

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Vedolizumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet Colitis ulcerosa I.5
Tabelle 2: Studienpool des pU – RCT, indirekter Vergleich: Vedolizumab vs. Adalimumab I.8
Tabelle 3: Vedolizumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet Colitis ulcerosa I.14
Tabelle 4: Übersicht über die zweckmäßigen Vergleichstherapien zu Vedolizumab im Anwendungsgebiet Colitis ulcerosa I.16
Tabelle 5: Vedolizumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet Colitis ulcerosa I.30
Tabelle 6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation I.31
Tabelle 7: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient I.32
Tabelle 8: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Vedolizumab vs. Adalimumab I.37
Tabelle 9: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: Vedolizumab vs. Adalimumab I.40

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Design der Vedolizumab-Studie C13006 .....I.9
Abbildung 2: Design der Adalimumab-Studien (vereinfachte Darstellung).....I.10
Abbildung 3: Auswertungspopulationen des pU für die Bewertung der unerwünschten Ereignisse in der Studie C13006 .....I.12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
n	Anzahl der Patienten
N	Anzahl der randomisierten Patienten
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
TNF-α	Tumornekrosefaktor-alpha

I 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Vedolizumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.07.2014 übermittelt.

Der Wirkstoff Vedolizumab ist für verschiedene Anwendungsgebiete zugelassen. Das vorliegende Bewertungsmodul I enthält die Bewertung des Anwendungsgebiets Colitis ulcerosa.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

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

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

I 2 Nutzenbewertung

I 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Vedolizumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.07.2014 übermittelt.

Fragestellung

Der Wirkstoff Vedolizumab ist für verschiedene Anwendungsgebiete zugelassen. Das Ziel des vorliegenden Bewertungsmoduls ist die Bewertung des Zusatznutzens von Vedolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei 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.

Der G-BA leitet aus dem Anwendungsgebiet 2 Teilpopulationen ab (anti-TNF-α-naive Patienten und Patienten mit anti-TNF-α-Versagen), für die er jeweils einen TNF-α-Inhibitor (Adalimumab oder Infliximab) als zweckmäßige Vergleichstherapie festlegt. Dabei ist zu beachten, dass bei Versagen der Therapie mit einem TNF-α-Inhibitor ein Wechsel auf einen anderen TNF-α-Inhibitor oder eine Dosisanpassung möglich ist. Gemäß Zulassung soll eine Behandlung mit dem jeweiligen TNF-α-Inhibitor nach einer bestimmten Art von Therapieversagen nicht fortgesetzt bzw. sorgfältig überdacht werden.

Der pU wählt für beide Teilpopulationen Adalimumab als zweckmäßige Vergleichstherapie. Aus den oben genannten Gründen deckt diese Auswahl für Patienten mit anti-TNF-α-Versagen die relevanten Konstellationen nicht vollständig ab (Patienten, die mit Adalimumab vorbehandelt waren und gemäß Zulassung nicht mehr mit Adalimumab behandelt werden sollen).

Die vorliegende Nutzenbewertung wird für anti-TNF-α-naive Patienten gegenüber Adalimumab durchgeführt, für Patienten mit anti-TNF-α-Versagen gegenüber Adalimumab oder Infliximab.

Die Bewertung erfolgt bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (RCT) mit einer Mindestdauer von 1 Jahr.

Ergebnisse

Direkter Vergleich

Es liegen keine direkt vergleichenden RCTs von Vedolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Indirekter Vergleich

Der pU legt einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher zur Ableitung des Zusatznutzens von Vedolizumab gegenüber Adalimumab vor.

Der pU identifiziert eine aus seiner Sicht relevante RCT, in der Vedolizumab mit Placebo verglichen wird (Studie C13006) sowie 3 placebokontrollierte Adalimumab-Studien für den adjustierten indirekten Vergleich (ULTRA 1, ULTRA 2 und M10-447). Somit diente Placebo als Brückenkomparator.

Der vom pU vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich ist für Aussagen zum Zusatznutzen von Vedolizumab aus folgenden Gründen ungeeignet:

- Die Studiendesigns der vom pU im adjustierten indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien und die daraus resultierenden Populationen sind nicht ausreichend ähnlich.
- Der pU legt keine adäquaten Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen aus der Studie C13006 vor.

Studiendesigns und daraus resultierende Populationen sind nicht ausreichend ähnlich

Studien mit Vedolizumab

Bei der Studie C13006 mit Vedolizumab, handelt es sich um 2 sequenzielle, jeweils placebokontrollierte RCTs. Der 1. RCT umfasst einen Vergleich in der Induktionsphase, der 2. RCT einen Vergleich in der Erhaltungsphase. Die Gesamtbehandlungsdauer der Studie C13006 betrug 52 Wochen (Induktionsphase: Woche 0 bis 6; Erhaltungsphase: Woche 6 bis 52). Die Induktionsphase bestand aus 2 Kohorten. In Kohorte 1 wurde der randomisierte Vergleich von Vedolizumab mit Placebo betrachtet. Für Kohorte 2 wurden Patienten rekrutiert, um für die Erhaltungsphase ausreichend Patienten mit klinischem Ansprechen zur Verfügung zu haben. Sie wurden während der Induktionsphase unverblindet mit Vedolizumab behandelt.

Patienten, die in Kohorte 1 und Kohorte 2 unter einer Vedolizumab-Behandlung ein Ansprechen innerhalb der Induktionsphase erreicht hatten, wurden in der Erhaltungsphase auf 3 Behandlungsarme randomisiert (Placebo, Vedolizumab [alle 8 Wochen] und Vedolizumab [alle 4 Wochen]). In diesen randomisierten Armen der Erhaltungsphase wurden somit sowohl in den Vedolizumab-Armen als auch im Placebo-Arm ausschließlich selektierte Patienten betrachtet, die auf Vedolizumab in der Induktionsphase angesprochen hatten. Patienten, die in der Induktionsphase nicht auf Vedolizumab angesprochen hatten, wurden in der Erhaltungsphase der Studie C13006 in einem weiteren Studienarm unverblindet mit Vedolizumab (alle 4 Wochen) weiterbehandelt. Die Patienten, die für die Induktionsphase in den Placebo-Arm randomisiert wurden, erhielten in der Erhaltungsphase auch weiterhin Placebo.

Vergleich des Designs der Studien mit Vedolizumab vs. derjenigen mit Adalimumab

Das Design der 3 placebokontrollierten Studien mit Adalimumab unterscheidet sich grundlegend von demjenigen der Studie C13006 mit Vedolizumab. Die Studie ULTRA 1 umfasst lediglich eine 8-wöchige Induktionsphase. Die beiden Studien ULTRA 2 und M10-447 umfassen zwar jeweils sowohl eine Induktions- als auch eine Erhaltungsphase, allerdings fand hier – im Gegensatz zu der Studie C13006 – nach der Induktionsphase keine Randomisierung der Patienten für die Erhaltungsphase statt, die auf Adalimumab bis dahin angesprochen hatten. Die Patienten der Studie ULTRA 2 konnten ab Woche 12 und in Studie M10-447 ab Woche 8 bei unzureichendem Ansprechen auf Adalimumab wechseln. In beiden Studien wurden die Werte der Patienten, für die ein solcher Therapiewechsel notwendig wurde, in den Analysen zu den Endpunkten (außer zu unerwünschten Ereignissen) als Non-Responder berücksichtigt.

Folglich umfasst die Auswertung in den Studien ULTRA 2 und M10-447 die Induktions- und Erhaltungsphase (Woche 0 bis 52) sowie Daten aller Patienten (Patienten, die auf Adalimumab in der Induktionsphase angesprochen hatten und Patienten, die nicht auf Adalimumab angesprochen hatten).

Insgesamt sind die vom pU identifizierten Studien zu Vedolizumab vs. Placebo und Adalimumab vs. Placebo aufgrund ihrer Studiendesigns und den daraus resultierenden unterschiedlichen Populationen nicht für einen adjustierten indirekten Vergleich geeignet.

Keine adäquaten Auswertungen der unerwünschten Ereignisse in der Studie C13006

Neben der Tatsache, dass die Studien zum adjustierten indirekten Vergleich nicht ausreichend ähnlich sind, hat der pU auch keine adäquate Analyse zu unerwünschten Ereignissen vorgelegt. In die Auswertung der unerwünschten Ereignisse zur Studie C13006 sind auch solche Patienten eingegangen, die nicht an der RCT zur Erhaltungsphase teilgenommen haben.

Das bedeutet, dass in der Induktionsphase auch die nicht randomisierten Patienten aus dem offenen Vedolizumab-Arm (Kohorte 2) berücksichtigt wurden. In der Erhaltungsphase wurden alle mit Vedolizumab behandelten Patienten gemeinsam ausgewertet und den Patienten mit einer Placebobehandlung gegenübergestellt. Zudem wurden in der Erhaltungsphase die mit Vedolizumab behandelten Patienten unabhängig von ihrem Dosisregime (Vedolizumab alle 4 Wochen bzw. alle 8 Wochen) ebenfalls gemeinsam ausgewertet.

Durch die vorgelegte Auswertung der unerwünschten Ereignisse werden auch Patienten berücksichtigt, die nicht gemäß Zulassung behandelt wurden und zudem wird die Randomisierung gebrochen. Da zu unerwünschten Ereignissen keine Auswertungen aus einem randomisierten Vergleich vorliegen, ist keine Abwägung von Nutzen und Schaden möglich.

Zusammenfassung

Es liegen keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung von Vedolizumab im Vergleich zu Adalimumab bei Patienten mit Colitis ulcerosa vor. Der Zusatznutzen von Vedolizumab gegenüber Adalimumab ist daher nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Vedolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet Colitis ulcerosa wie in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Vedolizumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet Colitis ulcerosa

Teilpopulation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie**[a]	**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt.	TNF-α-Inhibitor (**Adalimumab** oder Infliximab)	Zusatznutzen nicht belegt
Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf einen TNF-α-Inhibitor unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen.	TNF-α-Inhibitor[b] (Adalimumab oder Infliximab)	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert. b: Bei Versagen der Therapie mit einem TNF-α-Inhibitor ist ein Wechsel auf einen anderen TNF-α-Inhibitor oder eine Dosisanpassung möglich; der Zulassungsstatus ist jeweils zu beachten. Gemäß Zulassung ist nicht für alle Patienten dieser Patientenpopulation eine Behandlung mit Adalimumab möglich. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNF-α: Tumornekrosefaktor-alpha		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2.2 Fragestellung

Der Wirkstoff Vedolizumab ist für verschiedene Anwendungsgebiete zugelassen. Das Ziel des vorliegenden Bewertungsmoduls ist die Bewertung des Zusatznutzens von Vedolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei 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.

Der G-BA leitet aus dem Anwendungsgebiet 2 Teilpopulationen ab (anti-TNF-α-naive Patienten und Patienten mit anti-TNF-α-Versagen), für die er jeweils einen TNF-α-Inhibitor (Adalimumab oder Infliximab) als zweckmäßige Vergleichstherapie festlegt. Dabei ist zu beachten, dass bei Versagen der Therapie mit einem TNF-α-Inhibitor ein Wechsel auf einen anderen TNF-α-Inhibitor oder eine Dosisanpassung möglich ist. Gemäß Zulassung soll eine Behandlung mit dem jeweiligen TNF-α-Inhibitor nach einer bestimmten Art von Therapieversagen nicht fortgesetzt bzw. sorgfältig überdacht werden [1,2].

Der pU wählt für beide Teilpopulationen Adalimumab als zweckmäßige Vergleichstherapie. Aus den oben genannten Gründen deckt diese Auswahl für Patienten mit anti-TNF-α-Versagen die relevanten Konstellationen nicht vollständig ab (Patienten, die mit Adalimumab vorbehandelt waren und gemäß Zulassung nicht mehr mit Adalimumab behandelt werden sollen).

Die vorliegende Nutzenbewertung wird für anti-TNF-α-naive Patienten gegenüber Adalimumab durchgeführt, für Patienten mit anti-TNF-α-Versagen gegenüber Adalimumab oder Infliximab.

Dies stellt eine Ergänzung der Wahl des pU dar, der für den Zusatznutzen von Vedolizumab ausschließlich Adalimumab heranzieht. Für die vorliegende Nutzenbewertung hat dies allerdings keine Konsequenz, da der pU für seine Fragestellung keine geeigneten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens von Vedolizumab vorlegt.

Die Bewertung erfolgt bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (RCT) mit einer Mindestdauer von 1 Jahr. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der keine Studiendauer definiert.

Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in Modul 3 A, Abschnitt 3.1 sowie Modul 4 A, Abschnitt 4.2.1 des Dossiers und in Abschnitt I 2.7.1 sowie I 2.7.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

I 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Vedolizumab (bis zum 21.05.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherchen zu Vedolizumab (letzte Suche am 19.05.2014)
- Suchen in Studienregistern zu Vedolizumab (letzte Suche am 21.05.2014)
- bibliografische Literaturrecherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 20.05.2014)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 21.05.2014)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- bibliografische Literaturrecherche zu Vedolizumab (letzte Suche am 23.07.2014)
- Suche in Studienregistern zu Vedolizumab (letzte Suche am 24.07.2014)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzlich relevante Studie identifiziert.

Die vom pU vorgelegten Daten sind allerdings nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Vedolizumab bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa abzuleiten.

Direkter Vergleich

Es liegen keine direkt vergleichenden RCTs von Vedolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Indirekter Vergleich

Der pU legt einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher [3] zur Ableitung des Zusatznutzens von Vedolizumab gegenüber Adalimumab vor. Tabelle 2 stellt die vom pU vorgelegte Datenlage für den adjustierten indirekten Vergleich von Vedolizumab mit Adalimumab dar und gibt an, für welche Teilpopulation bzw. Therapiephase er die jeweiligen Studien heranzieht.

Tabelle 2: Studienpool des pU – RCT, indirekter Vergleich: Vedolizumab vs. Adalimumab

Vergleich Studie	Teilpopulation		Therapiephase	
	anti-TNF-α-naive Patienten[a]	Patienten mit anti-TNF-α-Versagen[b]	Induktionsphase	Erhaltungsphase
Vedolizumab vs. Placebo				
C13006	●	●	●	●
Adalimumab vs. Placebo				
ULTRA 1	●	–	●	–
ULTRA 2	●	●[c]	●	●
M10-447	●	–	●	●

●: Studie wurde vom pU für die Teilpopulation bzw. die Therapiephase im adjustierten indirekten Vergleich berücksichtigt.
–: Studie wurde vom pU nicht für die Teilpopulation bzw. die Therapiephase im adjustierten indirekten Vergleich berücksichtigt.
a: Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit aufweisen für eine entsprechende Behandlung.
b: Patienten, die auf einen TNF-α-Inhibitor unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.
c: Patienten mit Vorbehandlung mit Adalimumab wurden aus der Studie ausgeschlossen.
pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TNF-α: Tumornekrosefaktor-alpha

Der pU identifiziert eine aus seiner Sicht relevante RCT, in der Vedolizumab mit Placebo verglichen wird (Studie C13006 [4,5]). Somit diente Placebo als Brückenkomparator für den adjustierten indirekten Vergleich des pU.

Der pU berücksichtigt 3 placebokontrollierte Adalimumab-Studien, die aus seiner Sicht für den adjustierten indirekten Vergleich geeignet sind (ULTRA 1 [6-8], ULTRA 2 [8-11] und M10-447 [12,13]). Eine Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien und der in den Studien verwendeten Interventionen ist I Anhang A (Tabelle 8 und Tabelle 9) zu entnehmen.

Der pU führt Analysen separat für die Induktions- und Erhaltungsphase durch. Da für die Nutzenbewertung eine Mindeststudiendauer von insgesamt 1 Jahr als sinnvoll erachtet wird, sind die Auswertungen, die alleine auf der Induktionsphase beruhen für die Nutzenbewertung allerdings nicht relevant.

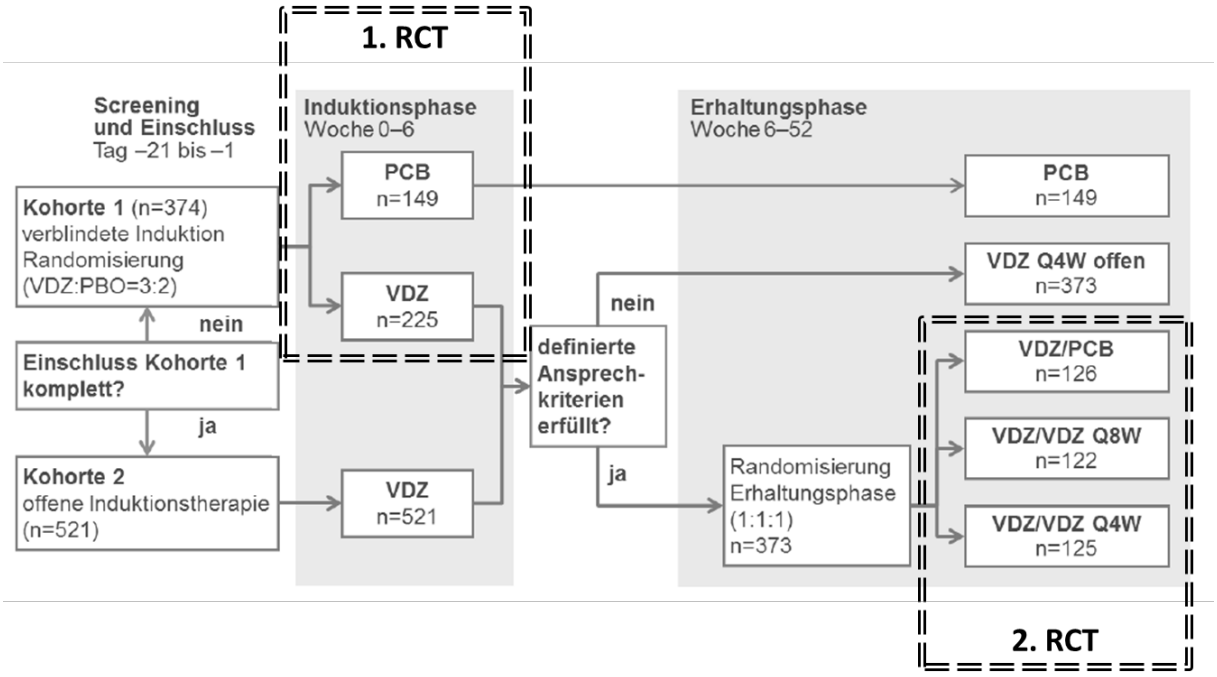
Der vom pU vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich ist für Aussagen zum Zusatznutzen von Vedolizumab aus folgenden Gründen ungeeignet:

- Die Studiendesigns der vom pU im adjustierten indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien und die daraus resultierenden Populationen sind nicht ausreichend ähnlich.
- Der pU legt keine adäquaten Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen aus der Studie C13006 vor.

Studiendesigns und daraus resultierende Populationen sind nicht ausreichend ähnlich

Studien mit Vedolizumab

Bei der Studie C13006 mit Vedolizumab handelt es sich um 2 sequenzielle, jeweils placebokontrollierte RCTs (siehe Abbildung 1). Der 1. RCT umfasst einen Vergleich in der Induktionsphase, der 2. RCT einen Vergleich in der Erhaltungsphase.



Die jeweils randomisierten Studienarme der Induktions- bzw. Erhaltungsphase sind in der Abbildung gestrichelt umrahmt.

Abbildung 1: Design der Vedolizumab-Studie C13006 (Abbildung adaptiert nach [14])

Die Gesamtbehandlungsdauer der Studie C13006 betrug 52 Wochen und setzte sich aus einer Induktionsphase (Woche 0 bis 6) und einer Erhaltungsphase (Woche 6 bis 52) zusammen. Die Induktionsphase bestand aus 2 Kohorten. In Kohorte 1 wurde der randomisierte Vergleich von Vedolizumab (N = 225) mit Placebo (N = 149) betrachtet. Für Kohorte 2 wurden Patienten rekrutiert (n = 521), um für die Erhaltungsphase ausreichend Patienten mit klinischem Ansprechen zur Verfügung zu haben. Sie wurden während der Induktionsphase unverblindet mit Vedolizumab behandelt. Die Behandlung mit Vedolizumab erfolgte für die Induktionsphase in beiden Kohorten gemäß Zulassung [15].

Patienten, die in Kohorte 1 und Kohorte 2 unter einer Vedolizumab-Behandlung ein Ansprechen innerhalb der Induktionsphase erreicht hatten, wurden in der Erhaltungsphase auf 3 Behandlungsarme randomisiert (Placebo, Vedolizumab [alle 8 Wochen] und Vedolizumab [alle 4 Wochen]). In diesen randomisierten Armen der Erhaltungsphase wurden somit sowohl in den Vedolizumab-Armen als auch im Placebo-Arm ausschließlich selektierte Patienten betrachtet, die auf Vedolizumab in der Induktionsphase angesprochen hatten (nachfolgend als

„Responder“ benannt). Patienten, die in der Induktionsphase nicht auf Vedolizumab angesprochen hatten (nachfolgend als „Non-Responder“ benannt), wurden in der Erhaltungsphase der Studie C13006 in einem weiteren Studienarm unverblindet mit Vedolizumab (alle 4 Wochen) weiterbehandelt. Die Patienten, die für die Induktionsphase in den Placebo-Arm randomisiert wurden, erhielten in der Erhaltungsphase auch weiterhin Placebo.

Studien mit Adalimumab

Abbildung 2 zeigt vereinfacht das Design der 3 Studien mit Adalimumab.

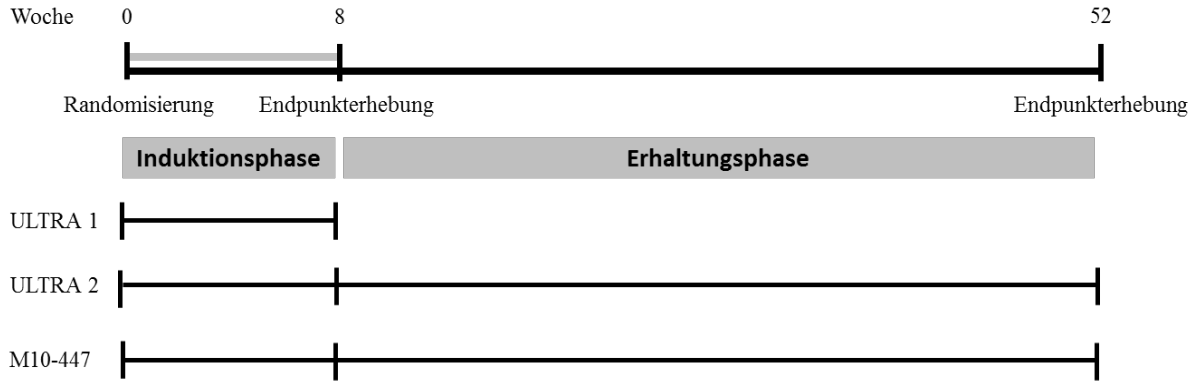


Abbildung 2: Design der Adalimumab-Studien (vereinfachte Darstellung)

Vergleich des Designs der Studien mit Vedolizumab vs. derjenigen mit Adalimumab

Das Design der 3 placebokontrollierten Studien mit Adalimumab unterscheidet sich grundlegend von demjenigen der Studie C13006 mit Vedolizumab. Die Studie ULTRA 1 umfasst lediglich eine 8-wöchige Induktionsphase. Die beiden Studien ULTRA 2 und M10-447 umfassen zwar jeweils sowohl eine Induktions- als auch eine Erhaltungsphase, allerdings fand hier – im Gegensatz zu der Studie C13006 – nach der Induktionsphase keine Randomisierung der Patienten für die Erhaltungsphase statt, die auf Adalimumab bis dahin angesprochen hatten (nachfolgend ebenfalls als „Responder“ benannt). Alle Non-Responder der Studie ULTRA 2 bzw. der Studie M10-447 hatten die Möglichkeit, bei unzureichendem Ansprechen ab Woche 12 bzw. ab Woche 8 eine Behandlung mit Adalimumab zu erhalten. In ULTRA 2 wurden die Therapiewechsler zu diesem Zeitpunkt entblindet und mit Adalimumab 40 mg alle 2 Wochen weiterbehandelt. In Studie M10-447 erhielten die Therapiewechsler aus dem Placebo-Arm in den ersten 4 Wochen verblindet 160 mg bzw. 80 mg Adalimumab im Abstand von 2 Wochen, gefolgt von einer offenen Behandlung mit 40 mg Adalimumab (alle 2 Wochen). Therapiewechsler, die zu Adalimumab randomisiert worden waren, erhielten in den ersten 4 Wochen verblindet 40 mg Adalimumab im Abstand von 2 Wochen, gefolgt von einer offenen Behandlung mit 40 mg Adalimumab (alle 2 Wochen). Bei weiterem unzureichendem Ansprechen nach einem solchen Therapiewechsel war eine Dosiserhöhung auf 80 mg Adalimumab (alle 2 Wochen) möglich. In beiden Studien wurden die Werte der Patienten, für die ein solcher Therapiewechsel notwendig geworden war, in den Endpunkt-Analysen (außer zu unerwünschten Ereignissen) als Non-Responder berücksichtigt.

Folglich umfasst die Auswertung in den Studien ULTRA 2 und M10-447 die Induktions- und Erhaltungsphase (Woche 0 bis 52) sowie Daten aller Patienten (Responder und Patienten, die in der Induktionsphase nicht auf Adalimumab angesprochen hatten [nachfolgend ebenfalls als „Non-Responder“ benannt]).

Aus den unterschiedlichen Studiendesigns resultieren auch unterschiedliche Populationen für die Erhaltungsphase. Eine ausreichende Ähnlichkeit der eingeschlossenen Populationen ist allerdings eine Grundvoraussetzung für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs [16].

Auch der pU sieht das Problem, dass in der Erhaltungsphase die Populationen der Vedolizumab-Studie ausschließlich aus Respondern und in den Adalimumab-Studien sowohl aus Respondern als auch aus Non-Respondern bestehen. Er versucht diesem Problem zu begegnen und verweist darauf, dass zum Teil auch Daten getrennt für Patienten vorliegen, die in der Induktionsphase ein Ansprechen auf Adalimumab zeigten und er diese Daten bevorzugt für den adjustierten indirekten Vergleich nutzen will.

Allerdings kann das Problem der unterschiedlichen Populationen dadurch nicht behoben werden. Entsprechende Ergebnisse (Responder auf der Adalimumab-Seite) liegen jeweils nur für Patienten im Adalimumab-Arm vor. Die Population des Placebo-Arms der Adalimumab-Studien, der als Brückenkomparator dient, besteht trotzdem aus Respondern und Non-Respondern und entspricht damit weiterhin nicht der Population des Placebo-Arms der Vedolizumab-Studie. Dieser besteht ausschließlich aus Respondern, sodass die Population des gemeinsamen Brückenkomparators nicht vergleichbar ist. Zudem wird dadurch, dass nur aus einem Studienarm einer RCT eine bestimmte Population herangezogen wird (hier: Responder unter Adalimumab), die Randomisierung gebrochen. Zusammenfassend führt die Beschränkung auf Responder daher zum Randomisierungsbruch bei den Studien mit Adalimumab, ohne dass die ausreichende Ähnlichkeit der Populationen gewährleistet wäre.

Insgesamt sind die vom pU identifizierten Studien zu Vedolizumab vs. Placebo und Adalimumab vs. Placebo aufgrund ihrer Studiendesigns und den daraus resultierenden unterschiedlichen Populationen nicht für einen adjustierten indirekten Vergleich geeignet.

Keine adäquaten Auswertungen der unerwünschten Ereignisse in der Studie C13006

Neben der Tatsache, dass die Studien zum adjustierten indirekten Vergleich nicht ausreichend ähnlich sind, hat der pU auch keine adäquate Analyse zu unerwünschten Ereignissen vorgelegt. In die Auswertung der unerwünschten Ereignisse zur Studie C13006 sind auch solche Patienten eingegangen, die nicht an der RCT zur Erhaltungsphase teilgenommen haben (siehe Abbildung 3).

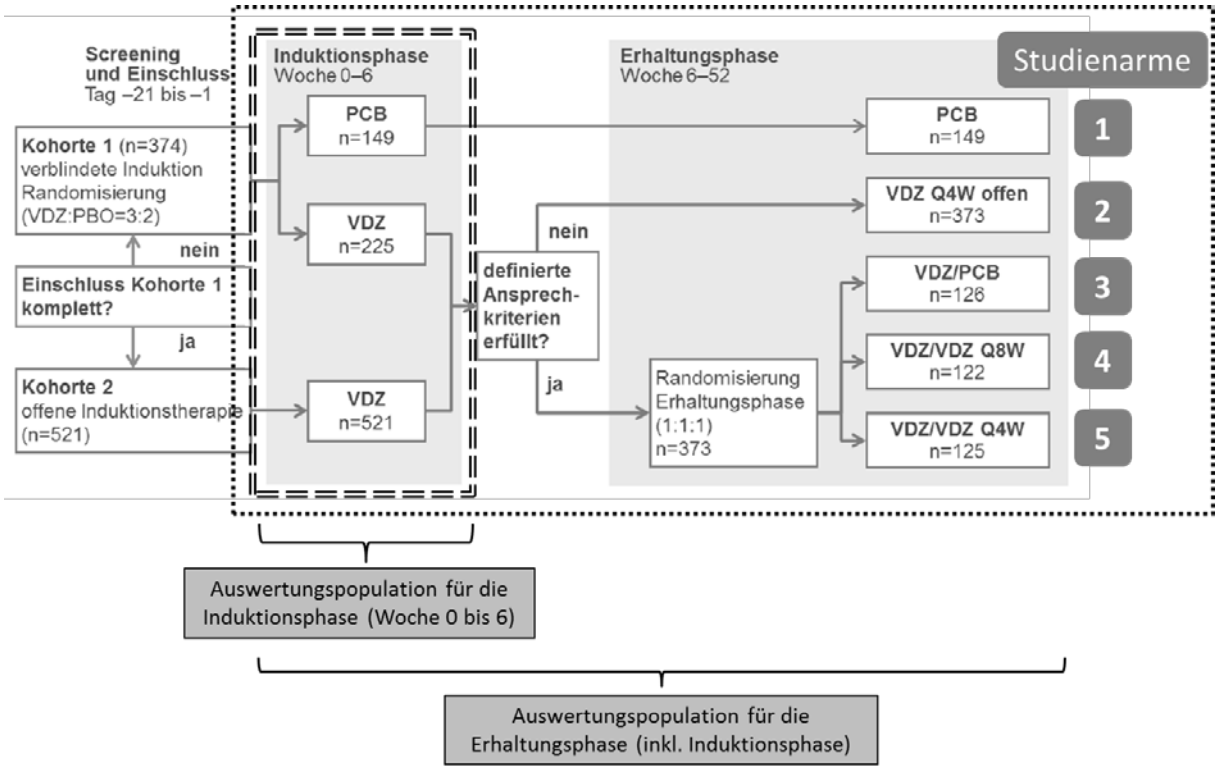


Abbildung 3: Auswertungspopulationen des pU für die Bewertung der unerwünschten Ereignisse in der Studie C13006 (Abbildung adaptiert gemäß [14])

Das bedeutet, dass in der Induktionsphase auch die nicht randomisierten Patienten aus dem offenen Vedolizumab-Arm (Kohorte 2) berücksichtigt wurden. In der Erhaltungsphase wurden alle mit Vedolizumab behandelten Patienten (Studienarme 2, 4 und 5 in Abbildung 3) gemeinsam ausgewertet und den Patienten mit einer Placebobehandlung (Studienarme 1 und 3 in Abbildung 3) gegenübergestellt. Zudem wurden in der Erhaltungsphase die mit Vedolizumab behandelten Patienten unabhängig von ihrem Dosisregime (Vedolizumab alle 4 Wochen [siehe Studienarme 2 und 5 in Abbildung 3] bzw. alle 8 Wochen [siehe Studienarm 4 in Abbildung 3]) ebenfalls gemeinsam ausgewertet.

Durch die vorgelegte Auswertung der unerwünschten Ereignisse werden auch Patienten berücksichtigt, die nicht gemäß Zulassung behandelt wurden und zudem wird die Randomisierung gebrochen. Der Begründung des pU für diese Vorgehensweise wird nicht gefolgt (siehe Abschnitt I 2.7.2.5). Da zu unerwünschten Ereignissen keine Auswertungen aus einem randomisierten Vergleich vorliegen, ist keine Abwägung von Nutzen und Schaden möglich. Somit liegen keine geeigneten Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens von Vedolizumab vor.

Zusammenfassung

Es liegen keine direkt vergleichenden RCTs von Vedolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Der vom pU vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich ist ungeeignet. Dies liegt daran, dass die Studien mit Vedolizumab und Adalimumab nicht ausreichend ähnlich sind und der pU keine adäquate Analyse zu unerwünschten Ereignissen vorlegt. Insgesamt liegen damit keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Vedolizumab vor.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten I 2.7.2.1 sowie I 2.7.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung. Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4 A, Abschnitte 4.3.1.1 sowie 4.3.2.1.1 des Dossiers und in den Abschnitten I 2.7.2.3.1 sowie I 2.7.2.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

I 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU hat keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Vedolizumab vorgelegt. Damit ist der Zusatznutzen von Vedolizumab in der Indikation Colitis ulcerosa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Dieses Ergebnis weicht vom Ergebnis des pU ab, der einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für anti-TNF-α-naive Patienten und einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Patienten mit anti-TNF-α-Versagen ableitet.

Weitere Informationen zu den Ergebnissen zum Zusatznutzen befinden sich in Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.3 sowie 4.3.2.1.3 des Dossiers und in den Abschnitten I 2.7.2.4sowie I 2.7.2.5 der vorliegenden Dossierbewertung.

I 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Tabelle 3 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Vedolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 3: Vedolizumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet Colitis ulcerosa

Teilpopulation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie**[a]	**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt.	TNF-α-Inhibitor (**Adalimumab** oder Infliximab)	Zusatznutzen nicht belegt
Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf einen TNF-α-Inhibitor unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen.	TNF-α-Inhibitor[b] (Adalimumab oder Infliximab)	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert. b: Bei Versagen der Therapie mit einem TNF-α-Inhibitor ist ein Wechsel auf einen anderen TNF-α-Inhibitor oder eine Dosisanpassung möglich; der Zulassungsstatus ist jeweils zu beachten. Gemäß Zulassung ist nicht für alle Patienten dieser Patientenpopulation eine Behandlung mit Adalimumab möglich. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNF-α: Tumornekrosefaktor-alpha		

Dieses Ergebnis weicht vom Ergebnis des pU ab, der einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für anti-TNF-α-naive Patienten und einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Patienten mit anti-TNF-α-Versagen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da die vom pU eingeschlossenen Studien aus den zuvor genannten Gründen zur Bestimmung des Zusatznutzens von Vedolizumab nicht geeignet sind.

I 2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

Wie in Abschnitt I 2.3 dargestellt, sind die im Dossier (Modul 4 A) vorgelegten Daten nicht geeignet, um auf deren Basis einen Zusatznutzen von Vedolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Der pU hat damit in seinem Dossier (Modul 4 A) für das Anwendungsgebiet der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa keine relevanten Daten vorgelegt. Im Folgenden werden daher nur solche Abschnitte in den Modulen 3 A und 4 A des Dossiers ausführlich kommentiert, die für die Feststellung der Relevanz der vom pU eingeschlossenen Daten von Bedeutung sind. Auf eine ausführliche Kommentierung weiterer methodischer Aspekte in den entsprechenden Modulen des Dossiers sowie der Ergebnisse des vom pU vorgelegten adjustierten indirekten Vergleichs wird verzichtet.

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

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

Das Anwendungsgebiet für die vorliegende Nutzenbewertung umfasst die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha(TNF-α)-Inhibitor unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen [15].

Der G-BA hat für das oben genannte Anwendungsgebiet 2 Teilpopulationen abgeleitet und entsprechend eine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Tabelle 4 zeigt die vom G-BA formulierten Teilpopulationen und die dafür festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien sowie die jeweilige Wahl des pU.

Tabelle 4: Übersicht über die zweckmäßigen Vergleichstherapien zu Vedolizumab im Anwendungsgebiet Colitis ulcerosa

Teilpopulation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA**	**Zweckmäßige Vergleichs-therapie des pU**
Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt[a].	TNF-α-Inhibitor (Adalimumab oder Infliximab)[b]	Adalimumab
Patienten, die auf einen TNF-α-Inhibitor[c] unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen.	TNF-α-Inhibitor (Adalimumab oder Infliximab)[b]	Adalimumab
a: Bei Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, wird eine patientenindividuelle suffiziente Therapie vorausgesetzt. b: Der Zulassungsstatus der Arzneimittel ist zu beachten. c: Die Anwendungsgebiete der TNF-α-Inhibitoren setzen voraus, dass die Patienten auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und 6-Mercaptopurin oder Azathioprin, unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNF-α: Tumornekrosefaktor-alpha		

Es ist zu beachten, dass bei Versagen der Therapie mit einem TNF-α-Inhibitor ein Wechsel auf einen anderen TNF-α-Inhibitor oder eine Dosisanpassung möglich ist. Gemäß Zulassung soll eine Behandlung mit dem jeweiligen TNF-α-Inhibitor nach einer bestimmten Art von Therapieversagen nicht fortgesetzt bzw. sorgfältig überdacht werden [1,2].

Der pU wählt für beide Teilpopulationen Adalimumab als zweckmäßige Vergleichstherapie. Aus den oben genannten Gründen deckt diese Auswahl für Patienten mit anti-TNF-α-Versagen die relevanten Konstellationen nicht vollständig ab (Patienten, die mit Adalimumab vorbehandelt waren und gemäß Zulassung nicht mehr mit Adalimumab behandelt werden sollen).

Die vorliegende Nutzenbewertung wird für anti-TNF-α-naive Patienten gegenüber Adalimumab durchgeführt, für Patienten mit anti-TNF-α-Versagen gegenüber Adalimumab oder Infliximab.

Dies stellt eine Ergänzung der Wahl des pU dar. Für die vorliegende Nutzenbewertung hat dies allerdings keine Konsequenz, da der pU für seine Fragestellung keine geeigneten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens von Vedolizumab vorlegt (siehe Abschnitt I 2.3).

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

I 2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Der pU formuliert 2 Fragestellungen, abhängig von der Population und ihrer Vorbehandlung. Als Ziel dieser Fragestellungen formuliert er, die Bewertung des Zusatznutzens von Vedolizumab im Vergleich mit Adalimumab bei erwachsenen 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 (in der vorliegenden Dossierbewertung als „anti-TNF-α-naive Patienten“ benannt),
- die auf einen TNF-α-Inhibitor unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen (in der vorliegenden Dossierbewertung als „Patienten mit anti-TNF-α-Versagen“ benannt).

Bei der zweiten Fragestellung (Patienten mit anti-TNF-α-Versagen) ist zu beachten, dass die alleinige Festlegung auf Adalimumab für Patienten, die gemäß Fachinformation von Adalimumab nicht mehr bzw. nicht erneut mit Adalimumab behandelt werden sollen [1], nicht adäquat ist.

Der Zusatznutzen soll laut pU unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis von RCTs ohne Beschränkung der Studiendauer nachgewiesen werden.

Den Verzicht auf eine Mindeststudiendauer begründet der pU damit, dass die Studiendauern abhängig davon variierten, ob es sich um eine Induktionsstudie oder Erhaltungsstudie handele.

Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Aus der Fachinformation zu Vedolizumab geht hervor, dass Vedolizumab für die Langzeittherapie der chronischen Erkrankung Colitis ulcerosa gedacht ist [15]. Zudem wird gemäß den Empfehlungen der europäischen Zulassungsbehörde zur Entwicklung neuer Arzneimittel für die Behandlung von Colitis ulcerosa für die in der Indikation eingesetzten Arzneimittel für die Induktionsphase eine Studiendauer von mindestens 8 Wochen (bzw. abhängig von den pharmakodynamischen Eigenschaften) und für die Erhaltungsphase eine Studiendauer von mindestens 12 Monaten empfohlen [17]. In Anlehnung an die Empfehlungen der europäischen Zulassungsbehörde wird für die vorliegende Nutzenbewertung eine Mindeststudiendauer von insgesamt 1 Jahr als sinnvoll erachtet.

Eine alleinige Betrachtung der Induktionsphase wird nicht als sinnvoll erachtet, da ein kurzfristiges Ansprechen keine ausreichenden Informationen für eine angemessene Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet einer chronischen Erkrankung, wie der Colitis ulcerosa, liefert. Dass die Erhebung des kurzfristigen Ansprechens im Verlauf der Induktionsphase grundsätzlich sinnvoll ist, wird dadurch nicht infrage gestellt. Sie kann Informationen liefern, die ggf. für die Interpretation der Ergebnisse zur Erhaltungsphase wichtig sein können.

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

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

Die Angaben in den oben genannten Abschnitten werden im Folgenden nicht kommentiert, da keine direkt vergleichenden RCTs mit Vedolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen und der vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich für die Ableitung eines Zusatznutzens von Vedolizumab nicht geeignet ist (siehe Abschnitt I 2.3). Damit entfällt an dieser Stelle auch die Kommentierung des Abschnitts 4.2.5.6 in Modul 4 A des Dossiers, der die Beschreibung der Methodik des adjustierten indirekten Vergleichs enthält.

I 2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

I 2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

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

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Bezüglich der Studienliste gibt es keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Literaturrecherche

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

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Der pU hat die Suche lediglich in dem MEDLINE-Segment „Ovid MEDLINE without Revisions“ durchgeführt. Aktuelle und noch nicht verschlagwortete MEDLINE-Referenzen konnten dadurch vom pU nicht identifiziert werden.

Suche in Studienregistern

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

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

Zusammenfassung

Die bibliografische Literaturrecherche des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Die Suche in Studienregistern des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist dagegen geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClincialTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Weiterhin wurde mittels Kombination verschiedener Suchtechniken (einfache Boolesche Suche sowie „related citations“ Funktion in PubMed) die Vollständigkeit der bibliografischen Literaturrecherche überprüft.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Vedolizumab identifiziert.

Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Der pU hat für das zu bewertende Arzneimittel gemeinsame Recherchen für den direkten und indirekten Vergleich auf Basis von RCTs durchgeführt. Die Überprüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs enthalten. Die nachfolgenden Kommentare beziehen sich auf die Informationsbeschaffung für Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Studienliste des pU

Bezüglich der Studienliste gibt es keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Literaturrecherche

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCTs hat der pU eine separate bibliografische Recherche zu Adalimumab durchgeführt.

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Der pU hat die Suche auch für Adalimumab lediglich in dem MEDLINE-Segment „Ovid MEDLINE without Revisions“ durchgeführt. Aktuelle und noch nicht verschlagwortete MEDLINE-Referenzen konnten dadurch vom pU nicht identifiziert werden.

Suche in Studienregistern

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCTs hat der pU eine separate Suche in Studienregistern zu Adalimumab durchgeführt.

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

Zusammenfassung

Die bibliografische Literaturrecherche des pU zum indirekten Vergleich auf Basis von RCTs ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Die Suche in

Studienregistern des pU zum indirekten Vergleich auf Basis von RCTs ist dagegen geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde verzichtet, da keine relevante Studie vorlag.

Weitere Untersuchungen

Der pU hat gemeinsame Recherchen für den direkten Vergleich auf Basis von RCTs und für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt.

Die Informationsbeschaffung des pU zu weiteren Untersuchungen ist für die Nutzenbewertung nicht relevant und wird deshalb nicht weiter betrachtet. Der pU stellt zwar ergänzend eine offene, einarmige Langzeitstudie mit Vedolizumab (Studie C13008 [18]) dar, zieht diese aber nicht für seine Nutzenbewertung heran (siehe auch Abschnitt I 2.7.2.7).

I 2.7.2.3.2 Studienpool

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

Der Studienpool des pU zum Nachweis des Zusatznutzens von Vedolizumab gegenüber Adalimumab umfasst 4 Studien, die der pU für einen adjustierten indirekten Vergleich über den gemeinsamen Brückenkomparator Placebo heranzieht. Er schließt dafür die Studie C13006 ein, in der Vedolizumab mit Placebo verglichen wird [4,5]. Durch die Informationsbeschaffung identifiziert der pU 3 placebokontrollierte Adalimumab-Studien, die aus seiner Sicht für den adjustierten indirekten Vergleich geeignet sind (ULTRA 1 [6-8], ULTRA 2 [8-11] und M10-447 [12,13]). Eine Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien und der in den Studien verwendeten Interventionen ist I Anhang A (Tabelle 8 und Tabelle 9) zu entnehmen.

Der in Modul 4 A vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich ist insgesamt für Aussagen zum Zusatznutzen von Vedolizumab ungeeignet. Dies liegt daran, dass die Studiendesigns der vom pU dafür eingeschlossenen Studien und die daraus resultierenden Populationen nicht ausreichend ähnlich sind und der pU keine adäquaten Auswertungen der unerwünschten Ereignisse in der Studie C13006 vorlegt (zur ausführlichen Kommentierung siehe Abschnitt I 2.3).

I 2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Der pU hat keine RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Vedolizumab identifiziert.

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

Die Angaben zu Ergebnissen aus indirekten Vergleichen auf Basis randomisierter kontrollierter Studien werden im Folgenden nicht weiter kommentiert, da der vorgelegte

adjustierte indirekte Vergleich für die Bewertung des Zusatznutzens von Vedolizumab ungeeignet ist. Dies liegt daran, dass die Studiendesigns der vom pU im adjustierten indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien und die daraus resultierenden Populationen nicht ausreichend ähnlich sind und der pU keine adäquaten Auswertungen der unerwünschten Ereignisse in der Studie C13006 vorlegt (zur ausführlichen Begründung siehe Abschnitt I 2.3).

Es ist zudem nicht nachvollziehbar, dass der pU für die unerwünschten Ereignisse die außerhalb der Zulassung behandelten Patienten in der Auswertung berücksichtigt (Vedolizumab alle 4 Wochen [siehe Studienarme 2 und 5 in Abbildung 3], Abschnitt I 2.3). Er begründet dies zwar damit, dass die Betrachtung der kombinierten Arme für „Sicherheits-endpunkte“ aufgrund der höheren Wirkstoffexposition als konservativ anzusehen sei (Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.2.1). Seine Begründung ist allerdings unzureichend, da er für seine Annahme keine Daten vorlegt und bei anderen Endpunkten diese Patienten explizit aus der Analyse ausschließt. Allerdings ist durch die Art der Auswertung des pU die durch die Randomisierung erreichte Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsarmen ohnehin aus mehreren Gründen nicht mehr gegeben. Daher ist davon auszugehen, dass systematische Unterschiede bezüglich bekannter und unbekannter Faktoren die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen maßgeblich verzerren. Für die adäquate Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleiches ist es notwendig, dass auf beiden Seiten des adjustierten indirekten Vergleichs Ergebnisse aus RCTs einfließen und die Randomisierung der betrachteten Studien aufrechterhalten bleibt [19].

Der pU thematisiert die kumulative Auswertung über beide sequenziellen RCTs in Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.2.1, adressiert aber nur den Aspekt der Behandlung von Patienten außerhalb der Zulassung ohne dabei auf den Bruch der Randomisierung einzugehen. Dass er den Bruch der Randomisierung unkommentiert akzeptiert, ist weder konsequent noch nachvollziehbar, da er gemäß seinen eigenen Einschlusskriterien nur RCTs für die Nutzenbewertung heranziehen will (siehe Modul 4 A, Abschnitt 4.2.2).

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

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

I 2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

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

Der pU stellt in Modul 4 A, Abschnitt 4.3.2.3 eine offene, einarmige Langzeitstudie mit Vedolizumab vor (Studie C13008 [18]). In diese Studie wurden Patienten mit Colitis ulcerosa

oder Morbus Crohn aufgenommen, die schon in einer vorherigen Studie mit Vedolizumab behandelt worden waren (Studien C13004 [20], C13006 [4,5], C13007 [21] und C13011 [22]) sowie Patienten die bisher nicht mit Vedolizumab behandelt worden waren.

Der pU selbst gibt an, basierend auf dieser Studie keinen Zusatznutzen abzuleiten (siehe Modul 4 A, Abschnitt 4.3.2.3), sondern diese lediglich unterstützend darzustellen, um das „positive Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Vedolizumab auch in der Langzeitanwendung darzustellen“ (siehe auch Abschnitt I 2.7.2.9.2). Eine weitere Kommentierung der Studie und der vorgelegten Ergebnisse entfällt daher.

I 2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

I 2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Diese Angaben werden nicht kommentiert, da keine direkt vergleichenden RCTs mit Vedolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen. Der vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich auf Basis von RCTs ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Vedolizumab ungeeignet, da die Studiendesigns der vom pU eingeschlossenen Studien und die daraus resultierenden Populationen nicht ausreichend ähnlich sind und keine adäquaten Auswertungen der unerwünschten Ereignisse in der Studie C13006 vorliegen (zur ausführlichen Kommentierung siehe Abschnitte I 2.3 und I 2.7.2.5).

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

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

Der pU legt keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Vedolizumab vor. Die Aussagen, die in Modul 4 A des Dossiers zu Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens sowie zu Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen getroffen werden, beziehen sich ausschließlich auf den für die Nutzenbewertung nicht geeigneten adjustierten indirekten Vergleich.

Der pU leitet auf Basis des von ihm vorgelegten adjustierten indirekten Vergleichs einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für anti-TNF-α-naive Patienten ab und begründet dies insbesondere mit der „signifikanten Reduktion unerwünschter Ereignisse“ und der „hochsignifikanten Reduktion von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse“. Für Patienten mit anti-TNF-α-Versagen leitet er einen Anhaltspunkt für einen

nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab, obwohl er gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab keine statistisch signifikanten Unterschiede zugunsten von Vedolizumab sieht. Er begründet den Zusatznutzen damit, dass Vedolizumab für Patienten, für die derzeit keine effektiven Behandlungsoptionen verblieben, eine neue Therapieoption darstelle.

Die Einschätzung des pU wird nicht geteilt, da der vom pU vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich insgesamt nicht geeignet ist, um daraus Aussagen zum Zusatznutzen von Vedolizumab ableiten zu können (siehe Abschnitt I 2.3). Für die Ableitung eines Zusatznutzens hat der pU keine ausreichenden Daten vorgelegt. Auf die weitere Kommentierung der Angaben des pU wird verzichtet.

I 2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

I 2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage indirekter Vergleiche befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.1) des Dossiers.

Der pU begründet die Vorlage des adjustierten indirekten Vergleichs von Vedolizumab mit Adalimumab mit der Tatsache, dass zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung keine direkt vergleichende Evidenz für die Zusatznutzenbewertung von Vedolizumab gegenüber Adalimumab vorlag.

Die Begründung ist prinzipiell nachvollziehbar. Da jedoch der vom pU vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich nicht geeignet ist, um Aussagen zum Zusatznutzen von Vedolizumab abzuleiten (siehe Abschnitt I 2.3), wird auf eine weitere Kommentierung der Begründung des pU verzichtet.

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

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

Der pU stellt ergänzend eine offene, einarmige Langzeitstudie mit Vedolizumab (Studie C13008) dar, um „das positive Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Vedolizumab auch in der Langzeitanwendung darzustellen“ (siehe Modul 4 A, Abschnitt 4.5.2).

Da der pU basierend auf dieser Studie keinen Zusatznutzen ableitet (siehe Abschnitt I 2.7.2.7), wird die Begründung für die Vorlage auch nicht weiter kommentiert.

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

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

I 2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Da keine relevanten Studien im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in die Bewertung eingeschlossen wurden, wird die Verwendung von Surrogatendpunkten im Dossier des pU nicht weiter kommentiert.

I 3 Kosten der Therapie

I 3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

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

I 3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Colitis ulcerosa nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fach- und Gebrauchsinformation: „Vedolizumab 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.“ [15]

I 3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Für Patienten, bei denen TNF-α-Antagonisten keine effektive Behandlungsoption darstellen, gibt es laut Angabe des pU keine Standardtherapie oder eine durch Leitlinien empfohlene Therapie. Der therapeutische Bedarf liege in der Behandlung solcher Patienten.

I 3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU beauftragte eine Analyse eines Datensatzes der AOK Hessen, der alle Versicherten umfasst. Daraus wurde die Prävalenz der Colitis ulcerosa ermittelt. Zur Ermittlung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation geht der pU in 3 Schritten vor.

1) Aus der beauftragten Analyse ergeben sich adjustiert für Alter und Geschlecht hochgerechnet 211 536 erwachsene Patienten mit Colitis ulcerosa in Deutschland für das Jahr 2011 [23]. Die Daten der BARMER GEK liegen in einem ähnlichen Bereich (304 pro 100 000 Versicherte im Jahr 2008 und 327 pro 100 000 Versicherte im Jahr 2010) [24]. Daher zieht der pU die Ergebnisse der beauftragten Analyse als Grundlage für die Einschätzung für 2014 heran. Für 2014 geht der pU von 235 179 erwachsenen Patienten mit Colitis ulcerosa in Deutschland aus.
2) Auf Basis von Bokemeyer et al. (2013) [25] schätzt der pU den Anteil der mit TNF-α-Antagonisten behandelten Patienten auf 2,5 %. Er nimmt an, dass nur Patienten, die mit TNF-α-Antagonisten behandelt sind, für Vedolizumab infrage kommen.
3) Im letzten Schritt geht der pU davon aus, dass der GKV-Anteil 86,6 % beträgt. Somit werden 5091 GKV-Patienten in der Zielpopulation ausgewiesen. Mit einem Unsicherheitskorridor von ± 10 % entsteht eine Spanne von 4582 bis 5600.

Bewertung des Vorgehens des pU

Ad 1) Aufgrund der wenigen verfügbaren Daten ist die Erhebung der Größe der Zielpopulation aus Sekundärdaten nachvollziehbar. Jedoch wird die Analyse weder ausführlich noch transparent im Dossier (Modul 3 A) beschrieben. So ist unklar, auf wie viele Versicherte sich die Analyse bezieht. Darüber hinaus wird nicht beschrieben, welche Falldefinition zugrunde liegt. Nichtsdestotrotz ist die Einschätzung der Anzahl der erwachsenen Patienten mit Colitis ulcerosa in Deutschland in der Größenordnung plausibel.

Ad 2) In diesem Schritt trifft der pU die Annahme, dass nur Patienten, die mit TNF-α-Antagonisten behandelt sind, für Vedolizumab infrage kommen. Laut Fachinformation ist Vedolizumab jedoch für alle Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa angezeigt, die entweder auf konventionelle Therapie oder auf einen der TNF-α-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen [15].

Insgesamt ist das Vorgehen des pU nicht nachvollziehbar. Zum einen kann es sich als Überschätzung auswirken, dass Vedolizumab bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa gegeben werden kann. Denn der pU erfasst mit seinem Vorgehen nicht nur Patienten, die auf einen der TNF-α-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit aufweisen, sondern auch Patienten, die auf einen der TNF-α-Antagonisten ausreichend angesprochen haben. Zum anderen kann es sich als Unterschätzung auswirken, dass Patienten nicht erfasst werden, die vor dem Auswertungszeitraum bereits auf einen der TNF-α-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit aufweisen. Weiterhin berücksichtigt der pU keine Patienten mit konventioneller Therapie.

Darüber hinaus wird in Bokemeyer et al. (2013) [25] der Anteil der mit TNF-α-Antagonisten behandelten Patienten mit 2,5 % angegeben. In der Auswertung von BARMER GEK-Daten [24] wird dieser Anteil mit 1,1 % beziffert. Wie hoch der tatsächliche Anteil in der beauftragten Analyse ist, wird im Dossier (Modul 3 A) nicht dargestellt.

Aus der Annahme und der Vorgehensweise des pU resultiert eine hohe Unsicherheit.

Ad 3) Dieser Schritt lässt sich nachvollziehen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht davon aus, dass die Anzahl der GKV-Patienten in Zukunft steigt. Er stützt sich auf 2 Auswertungen von Daten der BARMER GEK zu unterschiedlichen Zeitpunkten (304 pro 100 000 Versicherte im Jahr 2008 und 327 pro 100 000 Versicherte im Jahr 2010) [24].

I 3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt I 2.5 zu entnehmen.

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

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers. Abgesehen von den vom G-BA genannten zweckmäßigen Vergleichstherapien Adalimumab und Infliximab macht der pU Angaben zu Golimumab. Diese Angaben werden nicht bewertet.

I 3.2.1 Behandlungsdauer

Vedolizumab, Adalimumab und Infliximab sind kontinuierlich zu verabreichen. Für Vedolizumab und Infliximab gibt der pU an, dass im ersten Jahr 8 Infusionen und in Folgejahren 6 Infusionen notwendig sind. Letzteres lässt sich nicht nachvollziehen, da bei einer Verabreichung im 8-Wochen-Rhyhtmus von 6,5 Infusionen in den Folgejahren auszugehen ist [2,15]. Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer für Adalimumab sind nachvollziehbar und plausibel [1].

Des Weiteren stellt der pU eine Patientengruppe dar, die nach nachlassendem Ansprechen ein kürzeres Behandlungsintervall benötigt. Dies wird nicht berücksichtigt, da es sich um eine spezielle Patientengruppe handelt.

I 3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar und plausibel.

Infliximab wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht verabreicht (5 mg/kg). Der pU rechnet beispielhaft mit Werten wie 60 kg und 130 kg. Das Institut schlägt dagegen vor, mit dem Durchschnittsgewicht von 75,6 kg aus dem Mikrozensus 2009 zu rechnen und den Verwurf zu betrachten [26].

I 3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Vedolizumab und Adalimumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.07.2014 wieder. Die Kosten von Infliximab weichen allerdings von der Lauer-Taxe ab (4409,45 € nach pU versus 4357,67 € nach Lauer-Taxe für Kosten nach Abzug der Rabatte).

I 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt gemäß Fachinformationen an, dass zusätzlich Kosten für eine intravenöse Infusion bei Vedolizumab und Infliximab anfallen. Jedoch beziffert er nicht die Höhe dieser Kosten. Das Institut veranschlagt zusätzlich Kosten in Höhe von 50,85 € (Zusatzpauschalen

für Beobachtung und Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden, EBM-Ziffer 01510) für Vedolizumab und Infliximab bei den ersten beiden Infusionen im ersten Jahr. Für Vedolizumab beziffert das Institut ab der dritten Infusion im ersten Jahr Kosten in Höhe von 5,77 € (Infusion, EBM-Ziffer 02100).

I 3.2.5 Jahrestherapiekosten

Aufgrund der oben beschriebenen Kritik macht das Institut eine eigene Berechnung und kommt zu Ergebnissen, die von den Angaben des pU teilweise um ca. 19 % abweichen.

I 3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass Therapieabbrüche aufgrund von Wirkverlust oder Nicht-Ansprechen sowie von Nebenwirkungen möglich sind. Somit reduzieren sich die Gesamtausgaben für Vedolizumab.

I 3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Der pU weist auf Basis einer speziellen Annahme 4582 bis 5600 GKV-Patienten in der Zielpopulation aus. Seine Einschätzung ist mit hoher Unsicherheit behaftet und kann sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung darstellen.

Mehrere Schritte der Kostenberechnung des pU sind kritisch zu sehen. Die Ergebnisse eigener Berechnungen der Jahrestherapiekosten weichen von den Angaben des pU teilweise um ca. 19 % ab.

I 4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

I 4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten I 2.7, I 3.1, I 3.2, I 4.2 und I 4.3 sowie in Kapitel I 5 dieses Dokuments.

I 4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In Modul 2, Abschnitt 2.1.2 des Dossiers stellt der pU den Wirkmechanismus von Vedolizumab und anderen für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln dar. Die Beschreibung ist an dieser Stelle ausreichend.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Im Modul 2, Abschnitt 2.2 des Dossiers stellt der pU den in Deutschland gültigen Zulassungsstatus hinreichend dar.

I 4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3 A, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Die vom pU gemachten Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung, die sich aus der Fachinformation [15] ergeben, sind umfassend.

Die Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch sind im Anhang II der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels dargestellt [27]. Die Angaben des pU sind im Abgleich mit dieser Quelle umfassend.

Die geforderten Angaben aus dem Risk-Management-Plan [28] zitiert der pU vollständig.

I 5 Zusammenfassung der Bewertung

I 5.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Das vorliegende Bewertungsmodul bezieht sich auf das Anwendungsgebiet zur 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 [15].

I 5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 5 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 5: Vedolizumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet Colitis ulcerosa

Teilpopulation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie**[a]	**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt.	TNF-α-Inhibitor (**Adalimumab** oder Infliximab)	Zusatznutzen nicht belegt
Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf einen TNF-α-Inhibitor unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen.	TNF-α-Inhibitor[b] (Adalimumab oder Infliximab)	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert. b: Bei Versagen der Therapie mit einem TNF-α-Inhibitor ist ein Wechsel auf einen anderen TNF-α-Inhibitor oder eine Dosisanpassung möglich; der Zulassungsstatus ist jeweils zu beachten. Gemäß Zulassung ist nicht für alle Patienten dieser Patientenpopulation eine Behandlung mit Adalimumab möglich. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNF-α: Tumornekrosefaktor-alpha		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	**Bezeichnung der Patientengruppe**	**Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation**	**Kommentar**
Vedolizumab	erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen	4582–5600[a]	Die Einschätzung des pU ist aufgrund einer speziellen Annahme mit hoher Unsicherheit behaftet und kann sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung darstellen.
a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

I 5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 7: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Patientengruppe**	**Jahrestherapie-kosten pro Patient in €**	**Kommentar**
Vedolizumab	erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen	28 428,26[a]	Das Institut beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient für Vedolizumab auf 32 625,76 € im ersten Jahr und auf 26 435,18 € in Folgejahren.
Adalimumab		21 364,52[a]	Das Institut beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient für Adalimumab auf 25 492,70 € im ersten Jahr und auf 21 380,97 € in Folgejahren.
Infliximab		18 519,71[a,b]	Das Institut beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient für Infliximab auf 28 295,89 €[c] im ersten Jahr und auf 22 990,41 €[c] in Folgejahren.
a: Angaben des pU bezogen auf Folgejahre b: bei einem angenommenen Körpergewicht von 60 kg c: bei einem angenommenen Körpergewicht von 75,6 kg GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

I 5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt I 4.3 zu entnehmen.

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

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

Infusionsbehandlung verfügen, inklusive der Verfügbarkeit von Ausrüstung und Medikamenten für die Notfallmedizin sowie dem Training des Personals in der Behandlung von möglichen schweren Infusionsreaktionen.

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

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

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

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

I 6 Literatur

1. AbbVie. Humira 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze: Fachinformation [online]. 04.2014 [Zugriff: 05.08.2014]. URL: http://www.fachinfo.de.

2. MSD. Remicade 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionlösung: Fachinformation [online]. 06.2014 [Zugriff: 06.08.2014]. URL: http://www.fachinfo.de.

3. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

4. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med 2013; 369(8): 699-710.

5. Millennium Pharmaceuticals. Study of vedolizumab (MLN0002) in patients with moderate to severe ulcerative colitis (GEMINI I): full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 19.06.2014 [Zugriff: 04.08.2014]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00783718.

6. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. Gut 2011; 60: 780-787.

7. Abbott. Efficacy and safety of adalimumab in subjects with moderately to severely acute ulcerative colitis: full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 07.04.2011 [Zugriff: 04.08.2014]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00385736.

8. Feagan BG, Sandborn WJ, Lazar A, Thakkar RB, Huang B, Reilly N et al. Adalimumab therapy is associated with reduced risk of hospitalization in patients with ulcerative colitis. Gastroenterology 2014; 146(1): 110-118.e3.

9. Sandborn WJ, Van Assche G, Reinisch W, Colombel J, D'Haens G, Wolf DC et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology 2012; 142(2): 257-265.e3.

10. Sandborn WJ, Colombel JF, D'Haens G, Van Assche G, Wolf D, Kron M et al. One-year maintenance outcomes among patients with moderately-to-severely active ulcerative colitis who responded to induction therapy with adalimumab: subgroup analyses from ULTRA 2. Aliment Pharmacol Ther 2013; 37(2): 204-213.

11. Abbott. Efficacy and safety of adalimumab in subjects with moderately to severely active ulcerative colitis: full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 28.04.2011 [Zugriff: 04.08.2014]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00408629.

12. AbbVie. A study of adalimumab in Japanese subjects with moderately to severely active ulcerative colitis: full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 27.08.2013 [Zugriff: 04.08.2014]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00853099.

13. Suzuki Y, Motoya S, Hanai H, Matsumoto T, Hibi T, Robinson AM et al. Efficacy and safety of adalimumab in Japanese patients with moderately to severely active ulcerative colitis. J Gastroenterol 2014; 49(2): 283-294.

14. Takeda. Vedolizumab (Entyvio): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 2014.

15. Takeda. Entyvio 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 05.2014 [Zugriff: 05.08.2014]. URL: http://www.fachinfo.de.

16. Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DG. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

17. European Medicines Agency. Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of ulcerative colitis [online]. 24.01.2008 [Zugriff: 04.08.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500003266.

18. Millennium Pharmaceuticals. An open-label study of vedolizumab (MLN0002) in patients with ulcerative colitis and crohn's disease (GEMINI LTS): full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 21.06.2014 [Zugriff: 12.09.2014]. URL: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00790933?term=13008+vedolizumab&rank=1.

19. Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen: gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. 02.02.2012 [Zugriff: 06.02.2014]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

20. Millennium Pharmaceuticals. Long term safety of vedolizumab (MLN0002) in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease: full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 19.06.2014 [Zugriff: 07.08.2014]. URL: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00619489.

21. Millennium Pharmaceuticals. Study of vedolizumab (MLN0002) in patients with moderate to severe Crohn's disease (GEMINI II): full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 19.06.2014 [Zugriff: 07.08.2014]. URL: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00783692.

22. Millennium Pharmaceuticals. Study of vedolizumab in patients with moderate to severe Crohn's disease (GEMINI III): full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 19.06.2014 [Zugriff: 07.08.2014]. URL: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01224171.

23. Hein R, Köster I, Küpper-Nybelen J, Schubert I. Bericht Takeda Pharma Vertrieb GmbH: Epidemiologie, Versorgung und Kostenschätzung für Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa; Modul 1; administrative Prävalenzschätzungen [unveröffentlicht]. 2014.

24. Stallmach A, Häuser W, L`hoest H, Marschall U. Die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa: Herausforderungen an die Versorgung. In: Repschläger U, Schulte C, Osterkamp N (Ed). BARMER GEK Gesundheitsween aktuell: Beiträge und Analysen. Wuppertal: Barmer GEK; 2012. S. 286-309. URL: http://www.barmer-gek.de/barmer/web/Portale/Versicherte/Rundum-gutversichert/Infothek/Wissenschaft-Forschung/Publikationen/Gesundheitswesen-aktuell-2012/13-Stallmach-Marschall-2012,property=Data.pdf.

25. Bokemeyer B, Hardt J, Huppe D, Prenzler A, Conrad S, Duffelmeyer M et al. Clinical status, psychosocial impairments, medical treatment and health care costs for patients with inflammatory bowel disease (IBD) in Germany: an online IBD registry. J Crohns Colitis 2013; 7(5): 355-368.

26. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung [online]. 24.01.2011 [Zugriff: 29.07.2014]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003099004.pdf?__blob=publicationFile.

27. European Medicines Agency. Entyvio: European public assessment report; product information [Deutsch] [online]. 16.06.2014 [Zugriff: 05.08.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002782/WC500168528.pdf.

28. European Medicines Agency. Entyvio: European public assessment report [online]. 20.03.2014 [Zugriff: 04.08.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002782/WC500168530.pdf.

I Anhang A – Charakterisierung der vom pU im indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien

Tabelle 8: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Vedolizumab vs. Adalimumab

Vergleich Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte[a]
Vedolizumab vs. Placebo						
C13006	2 sequenzielle randomisierte placebo-kontrollierte Studien (getrennt nach Induktions-phase und Erhaltungsphase), doppelblind, multizentrisch	erwachsene Patienten (18-80 Jahre) mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa[b] Die Patienten mussten in den letzten 5 Jahren auf eine Therapie mit einem Immunmodulator (Azathioprin, 6-Mercaptopurin), Glukokortikoiden oder einem TNF-α-Inhibitor unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen die entsprechende Behandlung aufweisen.	**Induktionsphase** ▪ Vedolizumab (N = 225): ▫ 130 anti-TNF-α-naive Patienten ▫ 82 Patienten[c] mit anti-TNF-α-Versagen ▪ Placebo (N = 149): ▫ 76 anti-TNF-α-naive Patienten ▫ 63 Patienten[c] mit anti-TNF-α-Versagen **Erhaltungsphase nach Randomisierung[d]** ▪ Vedolizumab alle 4 Wochen (N = 125)[e]: ▫ 73 anti-TNF-α-naive Patienten ▫ 40 Patienten mit anti-TNF-α-Versagen ▪ Vedolizumab alle 8 Wochen (N = 122): ▫ 72 anti-TNF-α-naive Patienten ▫ 43 Patienten mit anti-TNF-α-Versagen ▪ Placebo (N = 126): ▫ 79 anti-TNF-α-naive Patienten ▫ 38 Patienten mit anti-TNF-α-Versagen	Screeningphase bis zu 3 Wochen Induktionsphase: Woche 0 bis 6 Erhaltungsphase: Woche 6 bis 52 (nach Randomisierung) Nach 52 Wochen konnten geeignete Patienten in die Studie C13008 eintreten (Langzeitstudie zur Beurteilung der Sicherheit); die übrigen Patienten nahmen an einer 2-Jahres Nachbeobachtung teil.	211 Zentren weltweit Studiendauer: 01/2009 bis 03/2012	primärer Endpunkt: ▪ Induktionsphase: Anteil an Patienten mit klinischen Ansprechen zu Woche 6 ▪ Erhaltungsphase: Anteil an Patienten mit klinischer Remission zu Woche 52 sekundäre Endpunkte: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Vedolizumab vs. Adalimumab (Fortsetzung)

Vergleich Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt: sekundäre Endpunkte[a]
Adalimumab vs. Placebo						
ULTRA 1	randomisierte placebo-kontrollierte Studie, doppelblind, multizentrisch	erwachsene (≥ 18 Jahre) anti-TNF-α-naive Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa[b] (trotz Behandlung mit Gluko-kortikoiden und / oder Immunsuppressiva)	**Induktionsphase** ▪ Adalimumab 160/80 (N = 223) ▪ Adalimumab 80/40[f] (N = 130) ▪ Placebo (N = 223)	Screeningphase bis zu 3 Wochen Induktionsphase: Woche 0 bis 8 Extensionsphase Woche 8 bis 52: offene, einarmige Behandlung mit Adalimumab (40 mg, alle 2 Wochen)	94 Zentren in USA (34), Puerto Rico (3), Kanada (5) und Europa (52) Studiendauer: 08/2007 bis 02/2010	primärer Endpunkt: Anteil an Patienten mit klinischer Remission zu Woche 8 sekundäre Endpunkte: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
ULTRA 2	randomisierte placebo-kontrollierte Studie, doppelblind, multizentrisch	erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa[b] (trotz Behandlung mit Gluko-kortikoiden und / oder Immunsuppressiva), die entweder anti-TNF-α-naiv waren oder eine Vorbehandlung mit einem TNF-α-Inhibitor wegen fehlendem Ansprechen oder Intoleranz abgebrochen haben[g]	▪ Adalimumab (N = 248): ▫ 150 anti-TNF-α-naive Patienten ▫ 98 Patienten mit anti-TNF-α-Versagen ▪ Placebo (N = 246): ▫ 145 anti-TNF-α-naive Patienten ▫ 101 Patienten mit anti-TNF-α-Versagen	Screeningphase bis zu 3 Wochen Behandlungsdauer: 52 Wochen	103 Zentren in Nord-Amerika, Australien, Neuseeland und Israel Studiendauer: 11/2006 bis 03/2010	primärer Endpunkt: Anteil an Patienten mit klinischer Remission zu Woche 8 und Woche 52 sekundäre Endpunkte: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Vedolizumab vs. Adalimumab (Fortsetzung)

Vergleich Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte[a]
M10-447	randomisierte placebo-kontrollierte Studie, doppelblind, multizentrisch	japanische anti-TNF-α-naive Patienten (Alter ≥ 15 Jahre) mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa[b], trotz Behandlung mit einer stabilen Dosis oraler Glukokortikoide und / oder Immunmodulatoren (Azathioprin oder 6-Mercaptopurin)	▪ Adalimumab 160/80 (N = 90) ▪ Adalimumab 80/40[f] (N = 87) ▪ Placebo (N = 96)	Screeningphase (Dauer unbekannt) Induktionsphase: Woche 0 bis 8 Erhaltungsphase: Woche 8 bis 52 Nach Woche 52: offene, einarmige Behandlung mit Adalimumab (40 mg, alle 2 Wochen).	65 Zentren in Japan Studiendauer: 02/2009 bis 05/2011	primärer Endpunkt: Anteil der Patienten mit klinischer Remission zu Woche 8 und 52 sekundäre Endpunkte: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Für die sekundären Endpunkte wurden lediglich die relevanten Endpunktkategorien genannt, für die potenziell Ergebnisse zur Verfügung gestanden hätten.
b: Für die Definition mittelschweren bis schweren Colitis ulcerosa musste der Mayo-Gesamt-Score im Bereich 6–12 liegen und der Wert der Endoskopie-Subskala musste ≥ 2 sein.
c: In die Studie C13006 wurden einige Patienten eingeschlossen, die aus anderen Gründen als Therapieversagen die Behandlung mit dem TNF-α-Inhibitor nicht weiter geführt hatten. Der pU geht davon aus, dass diese Patienten erfolgreich mit einem TNF-α-Inhibitor und demnach nicht zulassungskonform behandelt worden sind. Diese Patienten gehen daher nicht in die Auswertung des pU ein.
d: Für die Randomisierung zur Erhaltungsphase wurden die Patienten aus dem randomisierten Vedolizumab-Arm der Induktionsphase (225 Patienten) sowie einem unverblindeten Arm der Induktionsphase (Kohorte 2, 521 Patienten) rekrutiert, die auf eine Behandlung mit Vedolizumab angesprochen haben. Zur Veranschaulichung siehe auch Abbildung 1.
e: Da die 4-wöchige Dosierungsfrequenz laut Fachinformation nur bei einem Nachlassen des Ansprechens vorgesehen ist und diese Voraussetzung in der Studie nicht gegeben war, zieht der pU diesen Studienarm nicht für seine Bewertung heran (Ausnahme: unerwünschte Ereignisse). Der Arm wird daher in der nachfolgenden Tabelle 9 nicht dargestellt.
f: Da Adalimumab in diesem Studienarm nicht gemäß Fachinformation verabreicht wird, zieht der pU diesen Studienarm nicht für seine Bewertung heran. Der Arm wird daher in der nachfolgenden Tabelle 9 nicht dargestellt.
g: Patienten mit Vorbehandlung mit Adalimumab wurden aus der Studie ausgeschlossen.
N: Anzahl randomisierter Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TNF-α: Tumornekrosefaktor-alphaα

Tabelle 9: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: Vedolizumab vs. Adalimumab

Vergleich Studie	Intervention	Vergleich	Vorbehandlung Begleitbehandlung
Vedolizumab vs. Placebo			
C13006	**Induktionsphase** Vedolizumab: 300 mg i. v.[a] in Woche 0 und 2 **Erhaltungsphase** Vedolizumab: 300 mg i. v.[a] alle 8 Wochen[b]	**Induktionsphase** Placebo: i. v.[a] in Woche 0 und 2 **Erhaltungsphase** Placebo: i. v.[a] alle 4 Wochen	Vorbehandlung: Gemäß Einschlusskriterien wurden nur Patienten eingeschlossen, die in den letzten 5 Jahren auf nachfolgende Arzneimittel unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit aufwiesen: ▪ Glukokortikoide ▪ Immunmodulatoren (Azathioprin oder 6-Mercaptopurin) ▪ TNF-α-Inhibitor (diese mussten 60 Tage vor Studienbeginn abgesetzt werden) Begleitbehandlung: Die zur Behandlung der Colitis ulcerosa eingesetzte (stabile) Begleitbehandlung mit Glukokortikoiden oder Immunmodulatoren durfte im Studienverlauf beibehalten werden (Ausnahme: die Glukokortikoid-Dosis konnte nach Ansprechen reduziert werden).
Adalimumab vs. Placebo			
ULTRA 1	Adalimumab 160/80: Woche 0: 160 mg s. c. Woche 2: 80 mg s. c. Woche 4 und 6: 40 mg s. c.	Placebo: s. c. in Woche 0, 2, 4 und 6	Vorbehandlung: Die Patienten mussten mit einer konventionellen Therapie vorbehandelt sein. Diese umfasste: ▪ Glukokortikoide ▪ Immunmodulatoren (Azathioprin oder 6-Mercaptopurin). Die Patienten durften noch nicht mit einem Biologikum (inkl. TNF-α-Inhibitoren) behandelt worden sein (anti-TNF-α-naiv). Begleitbehandlung: Die zur Behandlung der Colitis ulcerosa eingesetzte Begleitbehandlung durfte im Studienverlauf beibehalten werden.
ULTRA 2	Adalimumab Woche 0: 160 mg s. c. Woche 2: 80 mg s. c. Woche 4 bis 50: 40 mg s. c. alle 2 Wochen[c]	Woche 0 bis 50: Placebo s. c. alle 2 Wochen[c]	Vorbehandlung: Die Patienten waren entweder konventionell (Glukortikoide, Immunmodulatoren) oder mit einem TNF-α-Inhibitor[d] vorbehandelt. Begleitbehandlung: Die zur Behandlung der Colitis ulcerosa eingesetzte Begleitbehandlung mit Glukokortikoiden oder Immunmodulatoren durfte im Studienverlauf beibehalten werden; die Glukortikoid-Dosis konnte allerdings ab Woche 8 nach Ermessen des Arztes reduziert werden.

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: Vedolizumab vs. Adalimumab (Fortsetzung)

Vergleich Studie	Intervention	Vergleich	Vorbehandlung Begleitbehandlung
M10-447	Adalimumab 160/80: Woche 0: 160 mg s. c. Woche 2: 80 mg s. c. Woche 4 bis 50: 40 mg s. c. alle 2 Wochen[e]	Woche 0 bis 50: Placebo s. c. alle 2 Wochen[e]	Vorbehandlung: Die Patienten mussten refraktär gegenüber Glukokortikoiden und / oder Immunmodulatoren (Azathioprin oder 6-Mercaptopurin) sein. Die Patienten durften noch nicht mit einem Biologikum (inkl. Infliximab) behandelt worden sein (anti-TNF-α-naiv). Begleitbehandlung: Die zur Behandlung der Colitis ulcerosa eingesetzte Begleitbehandlung durfte im Studienverlauf beibehalten werden (Ausnahme: die Glukokortikoid-Dosis konnte nach Ansprechen reduziert werden)

a: Die Infusion erfolgte dabei über 30 Minuten. Im Anschluss wurden die Patienten ca. 2 Stunden nachbeobachtet.
b: Alternierend wurde alle 8 Wochen eine Placeboinfusion verabreicht, um die Verblindung aufrecht zu erhalten.
c: Patienten mit unzureichendem Ansprechen konnten ab Woche 12 entblindet werden und mit Adalimumab [40 mg, alle 2 Wochen] weiterbehandelt werden. Patienten mit offener Adalimumab-Therapie, die bei 2 aufeinanderfolgenden Visiten kein adäquates Ansprechen gezeigt haben, konnten die Dosierung auf 40 mg/Woche erhöhen. Werte der Patienten, für die ein solcher Therapiewechsel notwendig war, wurden in den Analysen zu den Endpunkten (außer zu unerwünschten Ereignissen) als Non-Responder berücksichtigt.
d: Die eingeschlossenen Patienten mussten dabei ein sekundäres Therapieversagen gegenüber TNF-α-Inhibitoren gezeigt haben (Therapieabbruch aufgrund von Wirksamkeitsverlust oder Intoleranz). Patienten mit Vorbehandlung mit Adalimumab wurden aus der Studie ausgeschlossen. Ein primäres Therapieversagen war ein expliziter Ausschlussgrund.
e: Ab Woche 8 konnten alle Patienten mit unzureichendem Ansprechen in einen Rescue-Arm wechseln. Hier wurden die Patienten wie folgt therapiert: Patienten aus dem Placebo-Arm erhielten in den ersten 4 Wochen verblindet 160 mg bzw. 80 mg Adalimumab im Abstand von 2 Wochen gefolgt von einer offenen Behandlung mit 40 mg Adalimumab (alle 2 Wochen). Patienten aus den beiden Adalimumab-Armen erhielten in den ersten 4 Wochen verblindet 40 mg Adalimumab im Abstand von 2 Wochen gefolgt von einer offenen Behandlung mit 40 mg Adalimumab (alle 2 Wochen). Im Rescue-Arm war eine Dosiserhöhung auf 80 mg Adalimumab (alle 2 Wochen) möglich. Werte der Patienten, für die ein solcher Therapiewechsel notwendig war, wurden in den Analysen zu den Endpunkten (außer zu unerwünschten Ereignissen) als Non-Responder berücksichtigt.
i. v.: intravenös; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; TNF-α: Tumornekrosefaktor alpha α

I Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Breidert, Matthias	nein	ja / nein	ja / nein	ja / nein	ja	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name; Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Kaltz, Birgit; Deutsche Morbus Crohn / Colitis ulcerosa Vereinigung - DCCV - e. V.	nein	nein / nein	ja / nein	nein / nein	ja	nein

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

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

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?

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

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

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

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung[2], die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

[2] Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung[2], bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, 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 ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

Vedolizumab

Bewertungsmodul II

Morbus Crohn

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Matthias Breidert, Kliniken im Naturpark Altmühltal, Kösching

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Bewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Bewertung eingebunden. Für die Inhalte der Bewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Bewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG[1]:

- Anette ten Haaf
- Katharina Biester
- Andreas Gerber-Grote
- Ulrich Grouven
- Susanne Haag
- Elke Hausner
- Thomas Kaiser
- Florina Kerekes
- Corinna Kiefer
- Marco Knelangen
- Sarah Mostardt
- Min Zhou

Schlagwörter: Vedolizumab, Morbus Crohn, Nutzenbewertung

Keywords: Vedolizumab, Crohn Disease, Benefit Assessment

[1] Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ..... II.vi
Abkürzungsverzeichnis ..... II.vii
II 1 Hintergrund II.1
II 2 Nutzenbewertung II.2
II 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung II.2
II 2.2 Fragestellung II.4
II 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool II.5
II 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen II.6
II 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens II.6
II 2.6 Liste der eingeschlossenen Studien II.7
II 2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers II.8
II 2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 B, Abschnitt 3.1) II.8
II 2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 B) II.9
II 2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien II.9
II 2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse II.10
II 2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung II.10
II 2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung II.11
II 2.7.2.3.2 Studienpool II.12
II 2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel II.13
II 2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien II.13
II 2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien II.15
II 2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen II.15
II 2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens II.16
II 2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise II.16
II 2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht II.16

II 2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... II.16
II 2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... II.16
II 2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... II.17
II 2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... II.17
II 2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... II.17
II 3 Kosten der Therapie ... II.18
II 3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2) ... II.18
II 3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation ... II.18
II 3.1.2 Therapeutischer Bedarf ... II.18
II 3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation ... II.18
Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten ... II.19
II 3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ... II.19
II 3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 B, Abschnitt 3.3) ... II.20
II 3.2.1 Behandlungsdauer ... II.20
II 3.2.2 Verbrauch ... II.20
II 3.2.3 Kosten ... II.20
II 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ... II.20
II 3.2.5 Jahrestherapiekosten ... II.21
II 3.2.6 Versorgungsanteile ... II.21
II 3.3 Konsequenzen für die Bewertung ... II.21
II 4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ... II.22
II 4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1) ... II.22
II 4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2) ... II.22
II 4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3 B, Abschnitt 3.4) ... II.22
II 5 Zusammenfassung der Bewertung ... II.23
II 5.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet ... II.23
II 5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ... II.23
II 5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen ... II.24
II 5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung ... II.25

II 5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung..... II.25
II 6 Literatur II.27
II Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen) ... II.31

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Vedolizumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet Morbus Crohn..... II.3
Tabelle 2: Vedolizumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet Morbus Crohn..... II.7
Tabelle 3: Übersicht über die zweckmäßigen Vergleichstherapien zu Vedolizumab im Anwendungsgebiet Morbus Crohn..... II.8
Tabelle 4: Vedolizumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet Morbus Crohn..... II.23
Tabelle 5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation II.24
Tabelle 6: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient II.25

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
TNF-α	Tumornekrosefaktor-alpha

II 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Vedolizumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.07.2014 übermittelt.

Der Wirkstoff Vedolizumab ist für verschiedene Anwendungsgebiete zugelassen. Das vorliegende Bewertungsmodul II enthält die Bewertung des Anwendungsgebiets Morbus Crohn.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

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

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

II 2 Nutzenbewertung

II 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Vedolizumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.07.2014 übermittelt.

Fragestellung

Der Wirkstoff Vedolizumab ist für verschiedene Anwendungsgebiete zugelassen. Das Ziel des vorliegenden Bewertungsmoduls ist die Bewertung des Zusatznutzens von Vedolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha(TNF-α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

Der G-BA leitet aus dem Anwendungsgebiet 2 Teilpopulationen ab (anti-TNF-α-naive Patienten und Patienten mit anti-TNF-α-Versagen), für die er jeweils TNF-α-Inhibitoren (Adalimumab oder Infliximab) als zweckmäßige Vergleichstherapie festlegt. Dabei ist zu beachten, dass bei Versagen der Therapie mit einem TNF-α-Inhibitor ein Wechsel auf einen anderen TNF-α-Inhibitor oder eine Dosisanpassung möglich ist. Gemäß Zulassung soll eine Behandlung mit dem jeweiligen TNF-α-Inhibitor nach einer bestimmten Art von Therapieversagen sorgfältig überdacht werden.

Der pU wählt für beide Teilpopulationen Adalimumab als zweckmäßige Vergleichstherapie. Aus den oben genannten Gründen deckt diese Auswahl für Patienten mit anti-TNF-α-Versagen die relevanten Konstellationen nicht vollständig ab (Patienten, die mit Adalimumab vorbehandelt waren und für die eine Behandlung mit Adalimumab nicht mehr infrage kommt).

Die vorliegende Nutzenbewertung wird für anti-TNF-α-naive Patienten gegenüber Adalimumab durchgeführt, für Patienten mit anti-TNF-α-Versagen gegenüber Adalimumab oder Infliximab.

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (RCT) mit einer Mindeststudiendauer von 1 Jahr.

Ergebnisse

Direkter Vergleich

Der pU identifiziert keine direkt vergleichenden RCTs von Vedolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Indirekter Vergleich

Im Dossier wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Vedolizumab durchgeführt. Der pU führt zwar eine Recherche nach Studien für einen indirekten Vergleich durch und identifiziert auch aus seiner Sicht relevante Studien. Er argumentiert aber, dass ein indirekter Vergleich nicht durchführbar sei und die Ergebnisse eines indirekten Vergleichs nicht sinnvoll zu interpretieren wären.

Zusammenfassung

Es liegen keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung von Vedolizumab im Vergleich zu Adalimumab bei Patienten mit Morbus Crohn vor. Der Zusatznutzen von Vedolizumab gegenüber Adalimumab ist daher nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Vedolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet Morbus Crohn wie in Tabelle 1 dargestellt bewertet.

Tabelle 1: Vedolizumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet Morbus Crohn

Teilpopulation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie**[a]	**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt.	TNF-α-Inhibitor (**Adalimumab** oder Infliximab)	Zusatznutzen nicht belegt
Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf einen TNF-α-Inhibitor unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen.	TNF-α-Inhibitor[b] (Adalimumab oder Infliximab)	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert. b: Bei Versagen der Therapie mit einem TNF-α-Inhibitor ist ein Wechsel auf einen anderen TNF-α-Inhibitor oder eine Dosisanpassung möglich; der Zulassungsstatus ist jeweils zu beachten. Gemäß Zulassung ist nicht für alle Patienten dieser Patientenpopulation eine Behandlung mit Adalimumab sinnvoll. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNF-α: Tumornekrose-faktor-alpha		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

II 2.2 Fragestellung

Der Wirkstoff Vedolizumab ist für verschiedene Anwendungsgebiete zugelassen. Das Ziel des vorliegenden Bewertungsmoduls ist die Bewertung des Zusatznutzens von Vedolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha(TNF-α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

Der G-BA leitet aus dem Anwendungsgebiet 2 Teilpopulationen ab (anti-TNF-α-naive Patienten und Patienten mit anti-TNF-α-Versagen), für die er jeweils einen TNF-α-Inhibitor (Adalimumab oder Infliximab) als zweckmäßige Vergleichstherapie festlegt. Dabei ist zu beachten, dass bei Versagen der Therapie mit einem TNF-α-Inhibitor ein Wechsel auf einen anderen TNF-α-Inhibitor oder eine Dosisanpassung möglich ist. Gemäß Zulassung soll eine Behandlung mit dem jeweiligen TNF-α-Inhibitor nach einer bestimmten Art von Therapieversagen sorgfältig überdacht werden.

Der pU wählt für beide Teilpopulationen Adalimumab als zweckmäßige Vergleichstherapie. Aus den oben genannten Gründen deckt diese Auswahl für Patienten mit anti-TNF-α-Versagen die relevanten Konstellationen nicht vollständig ab (Patienten, die mit Adalimumab vorbehandelt waren und für die eine Behandlung mit Adalimumab nicht mehr infrage kommt).

Die vorliegende Nutzenbewertung wird für anti-TNF-α-naive Patienten gegenüber Adalimumab durchgeführt, für Patienten mit anti-TNF-α-Versagen gegenüber Adalimumab oder Infliximab.

Dies stellt eine Ergänzung der Wahl des pU dar, der für den Zusatznutzen von Vedolizumab ausschließlich Adalimumab heranzieht. Für die vorliegende Nutzenbewertung hat dies allerdings keine Konsequenz, da der pU für seine Fragestellung keine geeigneten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens von Vedolizumab vorlegt.

Die Bewertung erfolgt bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (RCT) mit einer Mindestdauer von 1 Jahr. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der keine Mindeststudiendauer definiert.

Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in Modul 3 B, Abschnitt 3.1 sowie Modul 4 B, Abschnitt 4.2.1 des Dossiers und in Abschnitt II 2.7.1 sowie II 2.7.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

II 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Vedolizumab (bis zum 21.05.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherchen zu Vedolizumab (letzte Suche am 19.05.2014)
- Suchen in Studienregistern zu Vedolizumab (letzte Suche am 21.05.2014)
- bibliografische Literaturrecherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 20.05.2014)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 21.05.2014)

Der pU legt in Modul 4 B keine relevanten Daten vor, um Aussagen zum Zusatznutzen von Vedolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn abzuleiten.

Direkter Vergleich

Der pU identifiziert keine direkt vergleichenden RCTs von Vedolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Indirekter Vergleich

Im Dossier wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Vedolizumab durchgeführt.

Der pU stellt zwar placebokontrollierte RCTs zu Vedolizumab und Adalimumab vor, verzichtet aber auf die Durchführung adjustierter indirekter Vergleiche.

Durch die Informationsbeschaffung identifiziert der pU aus seiner Sicht relevante Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich. Der pU identifiziert 2 RCTs, in denen Vedolizumab mit Placebo verglichen wird (Studien C13007 [1,2] und C13011 [3]) und 4 Studien in denen Adalimumab mit Placebo verglichen wird (CHARM [4-13], CLASSIC I [14,15], CLASSIC II [16,17] und M04-729 [18,19].

Der pU argumentiert, dass ein indirekter Vergleich nicht durchführbar sei und die Ergebnisse eines indirekten Vergleichs nicht sinnvoll zu interpretieren wären und führt dafür folgende Gründe an:

1) geringere Ergebnissicherheit indirekter Vergleiche insbesondere im Anwendungsgebiet Morbus Crohn,
2) geringere Power der auf Teilpopulationen basierenden Re-Analyse von Studiendaten.

Diese Gründe führen laut pU insgesamt zu einer „geringen Aussagesicherheit“, die keine sinnvolle Interpretation von Ergebnissen aus einem indirekten Vergleich zulassen würde.

Die Begründung des pU ist unzureichend und inadäquat, um die „Nichtdurchführbarkeit“ eines adjustierten indirekten Vergleichs zu begründen (zur Erläuterung siehe Abschnitt II 2.7.2.5).

Da der pU mit den von ihm identifizierten placebokontrollierten Studien zu Vedolizumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie keinen adjustierten indirekten Vergleich durchführt und für die Fragestellung ebenfalls keine Daten aus direkt vergleichenden RCTs zu Vedolizumab vorliegen, entfällt eine weitere Überprüfung des Studienpools auf Vollständigkeit. Ebenfalls wurde darauf verzichtet zu prüfen, ob sich die von ihm als relevant identifizierten Studien für den adjustierten indirekten Vergleich aus inhaltlichen Gründen geeignet hätten.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 B, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten II 2.7.2.1 sowie II 2.7.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung. Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4 B, Abschnitte 4.3.1.1 sowie 4.3.2.1.1 des Dossiers und in den Abschnitten II 2.7.2.3.1 sowie II 2.7.2.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

II 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt in Modul 4 B keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Vedolizumab vor, weder für einen direkten Vergleich noch für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCTs. Damit ist der Zusatznutzen von Vedolizumab in der Indikation Morbus Crohn gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Dieses Ergebnis weicht von der Einschätzung des pU ab, der für die Teilpopulation der Patienten mit anti-TNF-α-Versagen einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet, ohne hierfür entsprechende Studien vorzulegen.

Weitere Informationen zu den Ergebnissen zum Zusatznutzen befinden sich in Modul 4 B, Abschnitt 4.3.1.3 sowie 4.3.2.1.3 des Dossiers und in den Abschnitten II 2.7.2.4 sowie II 2.7.2.5 der vorliegenden Dossierbewertung.

II 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Tabelle 2 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Vedolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 2: Vedolizumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet Morbus Crohn

Teilpopulation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie**[a]	**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt.	TNF-α-Inhibitor (**Adalimumab** oder Infliximab)	Zusatznutzen nicht belegt
Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf einen TNF-α-Inhibitor unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen.	TNF-α-Inhibitor[b] (Adalimumab oder Infliximab)	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert. b: Bei Versagen der Therapie mit einem TNF-α-Inhibitor ist ein Wechsel auf einen anderen TNF-α-Inhibitor oder eine Dosisanpassung möglich; der Zulassungsstatus ist jeweils zu beachten. Gemäß Zulassung ist nicht für alle Patienten dieser Patientenpopulation eine Behandlung mit Adalimumab sinnvoll. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNF-α: Tumornekrose-faktor-alpha		

Dieses Ergebnis weicht von der Einschätzung des pU ab. Er sieht zwar für anti-TNF-α-naive Patienten ebenfalls einen Zusatznutzen als nicht belegt an, für Patienten mit anti-TNF-α-Versagen leitet er aber einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Vedolizumab ab, ohne hierfür entsprechende Studien vorzulegen.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4 B, Abschnitt 4.4 des Dossiers und in Abschnitt II 2.7.2.8 der vorliegenden Dossierbewertung.

II 2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da keine Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

II 2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

Wie in Abschnitt II 2.3 dargestellt, legt der pU in Modul 4 B des Dossiers keine relevanten Daten vor, um einen Zusatznutzen von Vedolizumab im Anwendungsgebiet des mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn abzuleiten. Im Folgenden werden daher nur solche Abschnitte in den Modulen 3 B und 4 B ausführlich kommentiert, die für eine Bewertung des Vorgehens des pU von Bedeutung sind.

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

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

Das Anwendungsgebiet für die vorliegende Nutzenbewertung umfasst die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha(TNF-α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen [20].

Der G-BA hat für das oben genannte Anwendungsgebiet 2 Teilpopulationen abgeleitet und entsprechend eine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Tabelle 3 zeigt die vom G-BA formulierten Teilpopulationen und die dafür festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien sowie die jeweilige Wahl des pU.

Tabelle 3: Übersicht über die zweckmäßigen Vergleichstherapien zu Vedolizumab im Anwendungsgebiet Morbus Crohn

Teilpopulation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA**	**Zweckmäßige Vergleichs-therapie des pU**
Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt[a].	TNF-α-Inhibitor (Adalimumab oder Infliximab)[b]	Adalimumab
Patienten, die auf einen TNF-α-Inhibitor[c] unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen.	TNF-α-Inhibitor (Adalimumab oder Infliximab)[b]	Adalimumab
a: Bei Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, wird eine patientenindividuelle suffiziente Therapie vorausgesetzt. b: Der Zulassungsstatus der Arzneimittel ist zu beachten. c: Die Anwendungsgebiete der TNF-α-Inhibitoren setzen voraus, dass die Patienten auf einen vollständigen und adäquaten Therapiezyklus mit einem Kortikosteroid und / oder einem Immunsuppressivum (konventionelle Therapie) nicht angesprochen oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikationen für solche Therapien haben. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNF-α: Tumornekrose-faktor-alpha		

Es ist zu beachten, dass bei Versagen der Therapie mit einem TNF-α-Inhibitor ein Wechsel auf einen anderen TNF-α-Inhibitor oder eine Dosisanpassung möglich ist. Gemäß Zulassung soll eine Behandlung mit dem jeweiligen TNF-α-Inhibitor nach einer bestimmten Art von Therapieversagen sorgfältig überdacht werden [21,22].

Der pU wählt für beide Teilpopulationen Adalimumab als zweckmäßige Vergleichstherapie. Aus den oben genannten Gründen deckt diese Auswahl für Patienten mit anti-TNF-α-Versagen die relevanten Konstellationen nicht vollständig ab (Patienten, die mit Adalimumab vorbehandelt waren und für die eine Behandlung mit Adalimumab nicht mehr infrage kommt).

Die vorliegende Nutzenbewertung wird für anti-TNF-α-naive Patienten gegenüber Adalimumab durchgeführt, für Patienten mit anti-TNF-α-Versagen gegenüber Adalimumab oder Infliximab.

Dies stellt eine Ergänzung der Wahl des pU dar. Für die vorliegende Nutzenbewertung hat dies allerdings keine Konsequenz, da der pU für seine Fragestellung keine geeigneten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens von Vedolizumab vorlegt (siehe Abschnitt II 2.3).

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

II 2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Der pU formuliert 2 Fragestellungen, abhängig von der Population und ihrer Vorbehandlung. Als Ziel dieser Fragestellungen formuliert er, die Bewertung des Zusatznutzens von Vedolizumab im Vergleich zu Adalimumab bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn,

- die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen (in der vorliegenden Dossierbewertung als „anti-TNF-α-naive Patienten“ benannt);
- die auf einen TNF-α-Inhibitor unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen (in der vorliegenden Dossierbewertung als „Patienten mit anti-TNF-α-Versagen“ benannt).

Bei der zweiten Fragestellung (Patienten mit anti-TNF-α-Versagen) ist zu beachten, dass die alleinige Festlegung auf Adalimumab für Patienten, die gemäß Fachinformation von Adalimumab nicht mehr bzw. nicht erneut mit Adalimumab behandelt werden sollen, nicht adäquat ist.

Der Zusatznutzen soll laut pU unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis von RCTs ohne Beschränkung der Studiendauer nachgewiesen werden.

Den Verzicht auf eine Mindeststudiendauer begründet der pU damit, dass die Studiendauern abhängig davon variierten, ob es sich um eine Induktionsstudie oder eine Erhaltungsstudie handele.

Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Aus der Fachinformation zu Vedolizumab geht hervor, dass Vedolizumab für die Langzeittherapie der chronischen Erkrankung Morbus Crohn gedacht ist [20]. Zudem wird gemäß den Empfehlungen der europäischen Zulassungsbehörde zur Entwicklung neuer Arzneimittel für die Behandlung von Morbus Crohn für die in der Indikation eingesetzten Arzneimittel für die Induktionsphase eine Mindeststudiendauer von 8 Wochen oder mindestens 2 Zyklen der Therapie empfohlen (abhängig davon, welches die längere Behandlung ist). Für die Erhaltungsphase wird eine Mindeststudiendauer von 12 Monaten empfohlen [23]. In Anlehnung an die Empfehlungen der europäischen Zulassungsbehörde wird für die vorliegende Nutzenbewertung eine Mindeststudiendauer von insgesamt 1 Jahr als sinnvoll erachtet.

Eine alleinige Betrachtung der Induktionsphase wird nicht als sinnvoll erachtet, da ein kurzfristiges Ansprechen im Verlauf der Induktionsphase keine ausreichenden Informationen für eine Beurteilung des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet einer chronischen Erkrankung, wie dem Morbus Crohn, liefert. Dass die Erhebung des kurzfristigen Ansprechens im Verlauf der Induktionsphase grundsätzlich sinnvoll ist, wird dadurch nicht infrage gestellt. Sie kann Informationen liefern, die ggf. für die Interpretation der Ergebnisse zur Erhaltungsphase wichtig sein können.

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

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

Die Angaben in den oben genannten Abschnitten werden im Folgenden nicht kommentiert, da für die Bewertung des Zusatznutzens von Vedolizumab keine relevanten Daten vorliegen (siehe in Abschnitt II 2.3).

II 2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

II 2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

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

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Bezüglich der Studienliste gibt es keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Literaturrecherche

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

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Der pU hat die Suche lediglich in dem MEDLINE-Segment „Ovid MEDLINE without Revisions“ durchgeführt. Aktuelle und noch nicht verschlagwortete MEDLINE-Referenzen konnten dadurch vom pU nicht identifiziert werden.

Suche in Studienregistern

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

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

Zusammenfassung

Die bibliografische Literaturrecherche des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Die Suche in Studienregistern des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist dagegen geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde verzichtet, da keine relevante Studie vom pU identifiziert wurde.

Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Der pU hat für das zu bewertende Arzneimittel gemeinsame Recherchen für den direkten und indirekten Vergleich auf Basis von RCTs durchgeführt. Die Überprüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs enthalten. Die nachfolgenden Kommentare beziehen sich auf die Informationsbeschaffung für Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Studienliste des pU

Bezüglich der Studienliste gibt es keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Literaturrecherche

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCTs hat der pU eine separate bibliografische Recherche zu Adalimumab durchgeführt.

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Der pU hat die Suche auch für Adalimumab lediglich in dem MEDLINE-Segment „Ovid MEDLINE without Revisions“ durchgeführt. Aktuelle und noch nicht verschlagwortete MEDLINE-Referenzen konnten dadurch vom pU nicht identifiziert werden.

Suche in Studienregistern

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCTs hat der pU eine separate Suche in Studienregistern zu Adalimumab durchgeführt.

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

Zusammenfassung

Die bibliografische Literaturrecherche des pU zum indirekten Vergleich auf Basis von RCTs ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Die Suche in Studienregistern des pU zum indirekten Vergleich auf Basis von RCTs ist dagegen geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde verzichtet, da der pU keinen indirekten Vergleich mit den von ihm identifizierten Studien durchführt.

Weitere Untersuchungen

Der pU hat gemeinsame Recherchen für den direkten Vergleich auf Basis von RCTs und für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt.

Die Informationsbeschaffung des pU zu weiteren Untersuchungen ist für die Nutzenbewertung nicht relevant und wird deshalb nicht weiter betrachtet. Der pU stellt zwar ergänzend eine offene, einarmige Langzeitstudie mit Vedolizumab (Studie C13008 [24]) dar, zieht diese aber nicht für seine Nutzenbewertung heran (siehe auch Abschnitt II 2.7.2.7)

II 2.7.2.3.2 Studienpool

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

Eine Kommentierung des Studienpools entfällt, da der pU keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Vedolizumab vorlegt, weder für einen direkten noch für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCTs.

II 2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Der pU hat keine RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Vedolizumab identifiziert.

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

In Abschnitt 4.3.2.1, Modul 4 B, führt der pU seine Begründung dafür an, keine adjustierten indirekten Vergleiche durchzuführen.

Der pU argumentiert, dass ein indirekter Vergleich nicht durchführbar sei und die Ergebnisse eines indirekten Vergleichs nicht sinnvoll zu interpretieren wären und führt dafür folgende Gründe an:

1) geringere Ergebnissicherheit indirekter Vergleiche insbesondere im Anwendungsgebiet Morbus Crohn,
2) geringere Power der auf Teilpopulationen basierenden Re-Analyse von Studiendaten.

Diese Gründe führen laut pU insgesamt zu einer „geringen Aussagesicherheit“, die keine sinnvolle Interpretation von Ergebnissen aus einem indirekten Vergleich zulassen würde.

Geringere Ergebnissicherheit indirekter Vergleiche insbesondere im Anwendungsgebiet Morbus Crohn

Der pU legt dar, dass die „reduzierte Ergebnissicherheit“, die mit einem adjustierten indirekten Vergleich gegenüber einer direkt vergleichenden klinischen Studie verbunden sei, im Indikationsgebiet Morbus Crohn durch zusätzliche krankheitsspezifische Umstände (siehe unten) weiter dezimiert werde. Der pU geht davon aus, dass entsprechende resultierende Ergebnisse keine ausreichend sicher interpretierbaren Aussagen zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Vedolizumab und Adalimumab zulassen würden. Dabei führt er auf, dass gerade bei chronischen Krankheiten Unterschiede zwischen 2 Therapiealternativen meist kleiner und leicht durch variable und schwankende Krankheitsverläufe überlagert seien und beruft sich dabei auf die Allgemeinen Methoden des IQWiG (Version 4.1) [25].

Der pU bezieht sich auf eine krankheitsspezifische Ausprägung von Placeboeffekten in der Indikation des Morbus Crohn. Er beschreibt, dass das Auftreten von Placeboeffekten von sogenannten „Kontextfaktoren“ abhängig sei und benennt dabei Charakteristika von Patienten und behandelnder Person, Interaktionen zwischen beiden sowie das medizinische Umfeld. Große Placeboantworten in der klinischen Forschung, in der Placebointerventionen als Kontrolltherapien eingesetzt würden, erschwerten den Nachweis der spezifischen Wirksamkeit einer Therapie. Der pU beruft sich auf eine Publikation von Meissner und Linde, die die krankheitsspezifische Ausprägung von Placebo-Effekten bzw. das Ansprechen auf Placebo bei Morbus-Crohn-Patienten thematisiert [26]. Er schlussfolgert, dass es aufgrund des Ansprechens auf Placebo äußerst problematisch sei, die beobachteten Gruppenunterschiede

auf die eingesetzte Intervention zu beziehen. Ein hohes Ansprechen auf Placebo erschwere die vorliegende Nutzenbewertung von Vedolizumab.

Den Aussagen des pU wird nur in so weit gefolgt, dass bei indirekten Vergleichen gegenüber direkten Vergleichen eine reduzierte Ergebnissicherheit vorliegt. Dem Argument, dass die Ergebnissicherheit in dem vorliegenden Indikationsgebiet durch die vom pU angeführten zusätzlichen krankheitsspezifischen Umstände per se derart dezimiert werde, dass keine ausreichend sicheren interpretierbaren Aussagen mehr möglich sind, wird nicht gefolgt. Die vom pU beschriebenen „Kontextfaktoren“, welche gemäß seiner Angaben die krankheitsspezifische Ausprägung von Placeboeffekten beeinflussen, wirken in einer RCT nicht nur auf die Placebogruppe, sondern auf die gesamte Studienpopulation. Durch die Randomisierung werden sämtliche bekannte und unbekannte Faktoren auf die Behandlungsgruppen zufällig und daher gleichmäßig verteilt, sodass der beobachtete Effekt (Gruppenunterschied) – unabhängig von einer krankheitsspezifischen Placeboresponse – kausal einer eingesetzten Intervention zugeordnet werden kann. Bei einem indirekten Vergleich könnte vielmehr die fehlende Ähnlichkeit der eingeschlossenen RCTs hinsichtlich möglicher Effektmodifikatoren zu einer zu geringen Ergebnissicherheit führen. Hierauf geht der pU in seiner Argumentation nicht ein.

Geringere Power aufgrund der auf Teilpopulationen basierenden Re-Analyse von Studiendaten

Der pU hat für das Modul 4 B für die von ihm zu Vedolizumab identifizierten placebo-kontrollierten RCTs (C13007 [1], C13011 [3]) separate Analysen für die Teilpopulationen durchgeführt, die aus seinen Fragestellungen hervorgehen (siehe Abschnitt II 2.7.2.1). Auf diese Analysen bezieht er sich dann in seiner weiteren Begründung. Solche Analysen führten gemäß den Angaben des pU zu breiteren Konfidenzintervallen und einer erschwerten statistischen Auswertung.

Prinzipiell ist die Aussage des pU richtig, dass eine solche vom pU durchgeführte Re-Analyse von Teilpopulationen eine geringere Power aufweisen und zu einer höheren Ergebnis-unsicherheit führen kann. Allerdings sind an dieser Stelle 2 Punkte anzumerken: Erstens: Die Argumentation des pU zur geringeren Power der auf Teilpopulationen basierenden Analysen ist nicht schlüssig. Der pU beschreibt diese Problematik auch für die Indikation A (Colitis ulcerosa) des Dossiers. Hier führt er allerdings einen adjustierten indirekten Vergleich jeweils separat für die oben genannten Teilpopulationen durch. Die von ihm für die Erhaltungsphase dargestellten Gruppengrößen der anti-TNF-α-naiven Patienten scheinen für beide Indikationen (A und B) vergleichbar (Studie C13006 [Colitis ulcerosa]: N = 151, Studie C13007 [Morbus Crohn]: N = 137). Die vom pU dargestellte Anzahl der Patienten mit anti-TNF-α-Versagen für die Erhaltungsphase ist in der Studie C13006 sogar niedriger als in der Studie C13007 (C13006: N = 81, C13007: N = 160). Zweitens: Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens für beide Teilpopulationen Adalimumab heranzieht, wäre es denkbar, zunächst beide Teilpopulationen für die Analysen heranzuziehen und anschließend zu untersuchen, ob eine Effektmodifikation vorliegt, je nachdem ob Patienten

anti-TNF-α-naiv sind oder kein Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit anti-TNF-α zeigten. Falls keine Effektmodifikation vorliegen würde, wäre eine gemeinsame Aussage für beide Populationen möglich. Der pU adressiert die Möglichkeit dieser Auswertung nicht.

Der pU beschreibt abschließend, dass die beobachtete fehlende statistische Signifikanz zwischen den Behandlungseffekten von Vedolizumab und dem Placebo-Arm nicht als Fehlen eines klinischen Effekts interpretiert werden dürfe. Dazu ist anzumerken, dass eine fehlende statistische Signifikanz grundsätzlich nicht als Nachweis für einen fehlenden Effekt zu interpretieren ist und kein besonderes Merkmal der vom pU beschriebenen Studiensituation darstellt.

Da der pU keine adjustierten indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Vedolizumab herangezogen hat, entfällt die Kommentierung weiterer Angaben des pU in Abschnitt 4.3.1, Modul 4 B.

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

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

II 2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

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

Der pU stellt in Modul 4 B, Abschnitt 4.3.2.3, eine offene, einarmige Langzeitstudie mit Vedolizumab dar (Studie C13008 [24]). In diese Studie wurden Patienten mit Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn aufgenommen, die schon in einer vorherigen Studie mit Vedolizumab behandelt worden waren (Studien C13004 [27], C13006 [28], C13007 [1] oder C13011 [3]) sowie Patienten, die zuvor noch nicht mit Vedolizumab behandelt worden waren.

Der pU stellt die Studie C13008 dar, um Langzeitdaten zu Vedolizumab zu präsentieren. Er beschreibt explizit, dass er in Abschnitt 4.3.2.3 (Modul 4 B) nur Studien darstellt, die nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Vedolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen werden können, da es sich nicht um RCTs handelt und diese Studien an anderer Stelle im Dossier (Modul 4 B, Abschnitt 4.3.1) entsprechend von der Bewertung ausgeschlossen worden seien. Eine weitere Kommentierung der Studie und der vorgelegten Ergebnisse entfällt daher.

II 2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

II 2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Da vom pU keine relevanten Daten zur Beschreibung des Zusatznutzens von Vedolizumab vorgelegt werden, erfolgt keine Kommentierung an dieser Stelle.

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

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

Der pU legt zur Bewertung des Zusatznutzens von Vedolizumab weder einen direkten noch adjustierte indirekte Vergleiche auf Basis von RCTs vor. Seine Aussagen zum Zusatznutzen leitet er getrennt für die Teilpopulationen der anti-TNF-α-naiven Patienten und Patienten mit anti-TNF-α-Versagen ab.

Für die anti-TNF-α-naiven Patienten beansprucht der pU keinen Zusatznutzen. Der pU begründet dies mit der „Nichtdurchführbarkeit eines indirekten Vergleichs“.

Für die Patienten mit anti-TNF-α-Versagen leitet der pU einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab. Der pU begründet seine Aussagen zum Zusatznutzen mit einem besonders hohen therapeutischen Bedarf für diese Teilpopulation, der aber aufgrund der unzureichenden klinischen Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht quantifizierbar sei.

Der Aussage zum Zusatznutzen des pU für Patienten mit anti-TNF-α-Versagen und seiner Begründung wird nicht gefolgt. Für die Ableitung eines Zusatznutzens hat der pU keine entsprechenden Daten vorgelegt. Auf eine weitere Kommentierung der Angaben des pU dazu wird verzichtet.

II 2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

II 2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Vedolizumab eingesetzt.

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

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

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

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

II 2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Da keine relevanten Studien im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in die Bewertung eingeschlossen wurden, wird die Verwendung von Surrogatendpunkten im Dossier des pU nicht weiter kommentiert.

II 3 Kosten der Therapie

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

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

II 3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt den Morbus Crohn nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fach- und Gebrauchsinformation: „Vedolizumab ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.“ [20].

II 3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Für Patienten, bei denen TNF-α-Antagonisten keine effektive Behandlungsoption darstellen, gibt es laut Angabe des pU keine Standardtherapie oder eine durch Leitlinien empfohlene Therapie. Der therapeutische Bedarf liege in der Behandlung solcher Patienten.

II 3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU beauftragte eine Analyse eines Datensatzes der AOK Hessen, der alle Versicherten der AOK Hessen. Zur Ermittlung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation geht der pU in 3 Schritten vor.

1) Aus der beauftragten Analyse ergeben sich adjustiert für Alter und Geschlecht hochgerechnet 187 863 erwachsene Patienten mit Morbus Crohn in Deutschland für das Jahr 2011 [29]. Daten der BARMER GEK liegen in einem ähnlichen Bereich (255 pro 100 000 Versicherte im Jahr 2008 und 277 pro 100 000 Versicherte im Jahr 2010) [30]. Daher zieht der pU die Ergebnisse der beauftragten Analyse als Grundlage für die Einschätzung für 2014 heran. Für 2014 geht der pU von 235 179 erwachsenen Patienten mit Morbus Crohn in Deutschland aus.
2) In der Auswertung von BARMER GEK-Daten [30] wird der Anteil der mit TNF-α-Antagonisten behandelten Patienten mit 5 % angegeben. Da diese Auswertung auf Daten vom Jahr 2010 basiert, schätzt der pU diesen Anteil auf 6 % für 2014. Er nimmt an, dass nur Patienten, die mit TNF-α-Antagonisten behandelt sind, für Vedolizumab infrage kommen.
3) Im letzten Schritt geht der pU davon aus, dass der GKV-Anteil 86,6 % beträgt. Somit werden 11 010 GKV-Patienten in der Zielpopulation ausgewiesen. Mit einem Unsicherheitskorridor von ± 10 % entsteht eine Spanne von 9909 bis 12 111.

Bewertung des Vorgehens des pU

Ad 1) Aufgrund der wenigen verfügbaren Daten ist die Erhebung der Größe der Zielpopulation aus Sekundärdaten nachvollziehbar. Jedoch wird die Analyse weder ausführlich noch transparent im Dossier (Modul 3 B) beschrieben. So ist unklar, auf wie viele Versicherte sich die Analyse bezieht. Darüber hinaus wird nicht beschrieben, welche Falldefinition zugrunde liegt. Nichtsdestotrotz ist die Einschätzung der Anzahl der erwachsenen Patienten mit Morbus Crohn in Deutschland in der Größenordnung plausibel.

Ad 2) In diesem Schritt trifft der pU die Annahme, dass nur Patienten, die mit TNF-α-Antagonisten behandelt sind, für Vedolizumab infrage kommen. Laut Fachinformation ist Vedolizumab jedoch für alle Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn angezeigt, die entweder auf konventionelle Therapie oder auf einen der TNF-α-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen [20].

Insgesamt ist das Vorgehen des pU nicht nachvollziehbar. Zum einen kann es sich als Überschätzung auswirken, dass Vedolizumab bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn gegeben werden kann. Denn der pU erfasst mit seinem Vorgehen nicht nur Patienten, die auf einen der TNF-α-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit aufweisen, sondern auch Patienten, die auf einen der TNF-α-Antagonisten ausreichend angesprochen haben. Zum anderen kann es sich als Unterschätzung auswirken, dass Patienten nicht erfasst werden, die vor dem Auswertungszeitraum bereits auf einen der TNF-α-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit aufweisen. Weiterhin berücksichtigt der pU keine Patienten mit konventioneller Therapie.

Darüber hinaus wird in der Auswertung der BARMER GEK-Daten [30] der Anteil der mit TNF-α-Antagonisten behandelten Patienten auf 5 % angegeben. In Bokemeyer et al. (2013) [31] wird dieser Anteil mit 8,2 % beziffert. Wie hoch der tatsächliche Anteil in der beauftragten Analyse ist, wird im Dossier, (Modul 3 B) nicht dargestellt.

Aus der Annahme und der Vorgehensweise des pU resultiert eine hohe Unsicherheit.

Ad 3) Dieser Schritt lässt sich nachvollziehen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht davon aus, dass die Anzahl der GKV-Patienten in Zukunft steigt. Er stützt sich auf 2 Auswertungen von Daten der BARMER GEK zu unterschiedlichen Zeitpunkten (255 pro 100 000 Versicherte im Jahr 2008 und 277 pro 100 000 Versicherte im Jahr 2010) [30].

II 3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt II 2.5 zu entnehmen.

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

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

II 3.2.1 Behandlungsdauer

Vedolizumab, Adalimumab und Infliximab sind kontinuierlich zu verabreichen. Für Vedolizumab und Infliximab gibt der pU an, dass im ersten Jahr 8 Infusionen und in Folgejahren 6 Infusionen notwendig sind. Letzteres lässt sich nicht nachvollziehen, da bei einer Verabreichung im 8-Wochen-Rhyhtmus von 6,5 Infusionen in den Folgejahren auszugehen ist [20,22]. Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer für Adalimumab sind nachvollziehbar und plausibel [21].

Des Weiteren stellt der pU eine Patientengruppe dar, die nach nachlassendem Ansprechen ein kürzeres Behandlungsintervall benötigt. Dies wird nicht berücksichtigt, da es sich um eine spezielle Patientengruppe handelt.

II 3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar und plausibel.

Infliximab wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht verabreicht (5 mg/kg). Der pU rechnet beispielhaft mit Werten wie 60 kg und 130 kg. Das Institut schlägt dagegen vor, mit dem Durchschnittsgewicht von 75,6 kg aus dem Mikrozensus 2009 zu rechnen und den Verwurf zu betrachten [32].

II 3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Vedolizumab und Adalimumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.07.2014 wieder. Die Kosten von Infliximab weichen allerdings von der Lauer-Taxe ab (4409,45 € nach pU versus 4357,67 € nach Lauer-Taxe für Kosten nach Abzug der Rabatte).

II 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt gemäß Fachinformationen an, dass zusätzlich Kosten für eine intravenöse Infusion bei Vedolizumab und Infliximab anfallen. Jedoch beziffert er nicht die Höhe dieser Kosten. Das Institut veranschlagt zusätzlich Kosten in Höhe von 50,85 € (Zusatzpauschalen für Beobachtung und Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden, EBM-Ziffer 01510) für Vedolizumab und Infliximab bei den ersten beiden Infusionen im ersten Jahr. Für Vedolizumab beziffert das Institut ab der dritten Infusion im ersten Jahr Kosten in Höhe von 5,77 € (Infusion, EBM-Ziffer 02100).

II 3.2.5 Jahrestherapiekosten

Aufgrund der oben beschriebenen Kritik macht das Institut eine eigene Berechnung und kommt zu Ergebnissen, die von den Angaben des pU teilweise um ca. 19 % abweichen.

II 3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass Therapieabbrüche aufgrund von Wirkverlust oder Nicht-Ansprechen sowie von Nebenwirkungen möglich sind. Somit reduzieren sich die Gesamtausgaben für Vedolizumab.

II 3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Der pU weist auf Basis einer speziellen Annahme 9909 bis 12 111 GKV-Patienten in der Zielpopulation aus. Seine Einschätzung ist mit hoher Unsicherheit behaftet und kann sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung darstellen.

Mehrere Schritte der Kostenberechnung des pU sind kritisch zu sehen. Die Ergebnisse eigener Berechnungen der Jahrestherapiekosten weichen von den Angaben des pU teilweise um ca. 19 % ab.

II 4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

II 4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten II 2.7, II 3.1, II 3.2, II 4.2, und II 4.3 sowie in Kapitel II 5 dieses Dokuments.

II 4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In Modul 2, Abschnitt 2.1.2 des Dossiers stellt der pU den Wirkmechanismus von Vedolizumab und anderen für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln dar. Die Beschreibung ist an dieser Stelle ausreichend.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Im Modul 2, Abschnitt 2.2 des Dossiers stellt der pU den in Deutschland gültigen Zulassungsstatus hinreichend dar.

II 4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3 B, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Die vom pU gemachten Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung, die sich aus der Fachinformation ergeben [20], sind umfassend.

Die Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch sind im Anhang II der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels dargestellt [33]. Die Angaben des pU sind im Abgleich mit dieser Quelle umfassend.

Die geforderten Angaben aus dem Risk-Management-Plan [34] zitiert der pU vollständig.

II 5 Zusammenfassung der Bewertung

II 5.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Das vorliegende Bewertungsmodul bezieht sich auf das Anwendungsgebiet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha(TNF-α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen [20].

II 5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 4 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 4: Vedolizumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet Morbus Crohn

Teilpopulation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie**[a]	**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt.	TNF-α-Inhibitor (**Adalimumab** oder Infliximab)	Zusatznutzen nicht belegt
Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf einen TNF-α-Inhibitor unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen.	TNF-α-Inhibitor[b] (Adalimumab oder Infliximab)	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert. b: Bei Versagen der Therapie mit einem TNF-α-Inhibitor ist ein Wechsel auf einen anderen TNF-α-Inhibitor oder eine Dosisanpassung möglich; der Zulassungsstatus ist jeweils zu beachten. Gemäß Zulassung ist nicht für alle Patienten dieser Patientenpopulation eine Behandlung mit Adalimumab sinnvoll. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNF-α: Tumornekrose-faktor-alpha		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

II 5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	**Bezeichnung der Patientengruppe**	**Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation**	**Kommentar**
Vedolizumab	erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen	9909–12 111[a]	Die Einschätzung des pU ist aufgrund einer speziellen Annahme mit hoher Unsicherheit behaftet und kann sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung darstellen.
a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

II 5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 6: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Patientengruppe**	**Jahrestherapie-kosten pro Patient in €**	**Kommentar**
Vedolizumab	erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen	28 428,26[a]	Das Institut beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient für Vedolizumab auf 32 625,76 € im ersten Jahr und auf 26 435,18 € in den Folgejahren.
Adalimumab		21 364,52[a]	Das Institut beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient für Adalimumab auf 23 025,66 € im ersten Jahr und auf 21 380,97 € in den Folgejahren.
Infliximab		18 519,71[a,b]	Das Institut beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient für Infliximab auf 28 295,89 €[c] im ersten Jahr und auf 22 990,41 €[c] in den Folgejahren.
a: Angaben des pU bezogen auf Folgejahre b: bei einem angenommenen Körpergewicht von 60 kg c: bei einem angenommenen Körpergewicht von 75,6 kg GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

II 5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt II 4.3 zu entnehmen.

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

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

Infusionsbehandlung verfügen, inklusive der Verfügbarkeit von Ausrüstung und Medikamenten für die Notfallmedizin sowie dem Training des Personals in der Behandlung von möglichen schweren Infusionsreaktionen.

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

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

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

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

II 6 Literatur

1. Millennium Pharmaceuticals. Study of vedolizumab (MLN0002) in patients with moderate to severe Crohn's disease (GEMINI II): full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 19.06.2014 [Zugriff: 07.08.2014]. URL: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00783692.

2. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med 2013; 369(8): 711-721.

3. Millennium Pharmaceuticals. Study of vedolizumab in patients with moderate to severe Crohn's disease (GEMINI III): full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 19.06.2014 [Zugriff: 07.08.2014]. URL: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01224171.

4. Abbott. Adalimumab for the induction and maintenance of clinical remission in subjects with Crohn's disease: full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 23.09.2007 [Zugriff: 25.02.2014]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00077779.

5. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. Gastroenterology 2007; 132(1): 52-65.

6. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Kamm MA, Yu AP, Wu EQ et al. Comparison of two adalimumab treatment schedule strategies for moderate-to-severe Crohn's disease: results from the CHARM trial. Am J Gastroenterol 2009; 104(5): 1170-1179.

7. Colombel JF, Schwartz DA, Sandborn WJ, Kamm MA, D'Haens G, Rutgeerts P et al. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. Gut 2009; 58(7): 940-948.

8. Kamm MA, Hanauer SB, Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, Pollack PF et al. Adalimumab sustains steroid-free remission after 3 years of therapy for Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2011; 34(3): 306-317.

9. Loftus EV, Feagan BG, Colombel JF, Rubin DT, Wu EQ, Yu AP et al. Effects of adalimumab maintenance therapy on health-related quality of life of patients with Crohn's disease: patient-reported outcomes of the CHARM trial. Am J Gastroenterol 2008; 103(12): 3132-3141.

10. Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, D'Haens GR, Robinson AM et al. Adalimumab sustains clinical remission and overall clinical benefit after 2 years of therapy for Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2010; 31(12): 1296-1309.

11. Sandborn WJ, Colombel JF, D'Haens G, Plevy SE, Panes J, Robinson AM et al. Association of baseline C-reactive protein and prior anti-tumor necrosis factor therapy with need for weekly dosing during maintenance therapy with adalimumab in patients with moderate to severe Crohn's disease. Curr Med Res Opin 2013; 29(5): 483-493.

12. Sandborn WJ, Colombel JF, Schreiber S, Plevy SE, Pollack PF, Robinson AM et al. Dosage adjustment during long-term adalimumab treatment for Crohn's disease: clinical efficacy and pharmacoeconomics. Inflamm Bowel Dis 2011; 17(1): 141-151.

13. Schreiber S, Reinisch W, Colombel JF, Sandborn WJ, Hommes DW, Robinson AM et al. Subgroup analysis of the placebo-controlled CHARM trial: increased remission rates through 3 years for adalimumab-treated patients with early Crohn's disease. J Crohns Colitis 2013; 7(3): 213-221.

14. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. Gastroenterology 2006; 130(2): 323-333.

15. Abbott. A study of the human anti-TNF antibody adalimumab for the induction of clinical remission in subjects with Crohn's disease: full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 11.08.2006 [Zugriff: 03.06.2014]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00055523.

16. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. Gut 2007; 56(9): 1232-1239.

17. Abbott. Remission in subjects with Crohn's disease, 1 year phase: full text view (CLASSICII) [online]. In: Clinicaltrials.gov. 07.04.2011 [Zugriff: 25.02.2014]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00055497.

18. Watanabe M, Hibi T, Lomax KG, Paulson SK, Chao J, Alam MS et al. Adalimumab for the induction and maintenance of clinical remission in Japanese patients with Crohn's disease. J Crohns Colitis 2012; 6(2): 160-173.

19. Abbott. A study of adalimumab for the induction of clinical remission in Japanese subjects with Crohn's disease: full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 20.06.2011 [Zugriff: 25.02.2014]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00445939.

20. Takeda. Entyvio 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 05.2014 [Zugriff: 15.08.2014]. URL: http://www.fachinfo.de.

21. Abbvie. Humira 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze: Fachinformation [online]. 04.2014 [Zugriff: 21.07.2014]. URL: http://www.fachinfo.de.

22. MSD. Remicade 100 mg: Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation [online]. 06.2014 [Zugriff: 18.08.2014]. URL: http://www.fachinfo.de.

23. European Medicines Agency. Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Crohn’s disease [online]. 24.07.2008 [Zugriff: 15.08.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003265.pdf.

24. Millennium Pharmaceuticals. An open-label study of vedolizumab (MLN0002) in patients with ulcerative colitis and crohn's disease (GEMINI LTS): full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 21.06.2014 [Zugriff: 12.09.2014]. URL: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00790933?term=13008+vedolizumab&rank=1.

25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.1. Köln: IQWiG; 2013. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf.

26. Meissner K, Linde K. Krankheitsspezifische Ausprägung von Placeboeffekten: Expertise für die Bundesärztekammer [online]. 31.03.2013 [Zugriff: 18.06.2014]. URL: http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/Placeboeffekte-Linde.pdf.

27. Millennium Pharmaceuticals. Long term safety of vedolizumab (MLN0002) in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease: full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 19.06.2014 [Zugriff: 07.08.2014]. URL: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00619489.

28. Millennium Pharmaceuticals. Study of vedolizumab (MLN0002) in patients with moderate to severe ulcerative colitis (GEMINI I): full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 19.06.2014 [Zugriff: 04.08.2014]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00783718.

29. Hein R, Köster I, Küpper-Nybelen J, Schubert I. Bericht Takeda Pharma Vertrieb GmbH: Epidemiologie, Versorgung und Kostenschätzung für Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa; Modul 1; administrative Prävalenzschätzungen [unveröffentlicht]. 2014.

30. Stallmach A, Häuser W, L`hoest H, Marschall U. Die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa: Herausforderungen an die Versorgung. In: Repschläger U, Schulte C, Osterkamp N (Ed). BARMER GEK Gesundheitsween aktuell: Beiträge und Analysen. Wuppertal: Barmer GEK; 2012. S. 286-309. URL: http://www.barmer-gek.de/barmer/web/Portale/Versicherte/Rundum-gutversichert/Infothek/Wissenschaft-Forschung/Publikationen/Gesundheitswesen-aktuell-2012/13-Stallmach-Marschall-2012,property=Data.pdf.

31. Bokemeyer B, Hardt J, Huppe D, Prenzler A, Conrad S, Duffelmeyer M et al. Clinical status, psychosocial impairments, medical treatment and health care costs for patients with inflammatory bowel disease (IBD) in Germany: an online IBD registry. J Crohns Colitis 2013; 7(5): 355-368.

32. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung [online]. 24.01.2011 [Zugriff: 29.07.2014]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003099004.pdf?__blob=publicationFile.

33. European Medicines Agency. Entyvio: European public assessment report; product information [Deutsch] [online]. 16.06.2014 [Zugriff: 05.08.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002782/WC500168528.pdf.

34. European Medicines Agency. Entyvio: European public assessment report [online]. 20.03.2014 [Zugriff: 04.08.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002782/WC500168530.pdf.

II Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Breidert, Matthias	nein	ja / nein	ja / nein	ja / nein	ja	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name; Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Kaltz, Birgit; Deutsche Morbus Crohn / Colitis ulcerosa Vereinigung – DCCV - e. V.	nein	nein / nein	ja / nein	nein / nein	ja	nein

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

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

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?

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

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

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

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung[2], die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

[2] Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung[2], bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, 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 ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?