



IQWiG-Berichte – Nr. 1297

Filgotinib (Colitis ulcerosa) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A21-155
Version: 1.0
Stand: 23.02.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

01.12.2021

Interne Auftragsnummer

A21-155

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Christoph Frank Dietrich

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

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Birgit Kaltz.

Das IQWiG dankt der Betroffenen für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch über Krankheitserleben, Therapieerfahrungen und Behandlungsziele. Die Betroffene war nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Anne Hüning
- Nadia Abu Rajab
- Reza Fathollah-Nejad
- Mattea Patt
- Annette Pusch-Klein
- Dorothea Sow
- Katharina Wölke

Schlagwörter

Filgotinib, Colitis Ulcerosa, Nutzenbewertung

Keywords

Filgotinib, Colitis – Ulcerative, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	6
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	7
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	8
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	9
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	10
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	10
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	10
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	10
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	11
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	18
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	18
3.2.1 Behandlungsdauer	19
3.2.2 Verbrauch	19
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	20
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	20
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	20
3.2.6 Versorgungsanteile	21
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	22
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	22
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	22

4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	23
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	24
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	27
5	Literatur	28
Anhang A	Suchstrategien.....	31
Anhang B	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....	32

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Filgotinib	3
Tabelle 3: Filgotinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	5
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Filgotinib	6
Tabelle 5: Filgotinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	9
Tabelle 6: Filgotinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	22
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	23
Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	24

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung).....	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisch
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
i. v.	intravenös
JAK	Januskinase
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
s. c.	subcutan (subkutan)
SGB	Sozialgesetzbuch
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Filgotinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.12.2021 übermittelt.

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

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

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

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

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Filgotinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.12.2021 übermittelt.

Fragestellung

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

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Filgotinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation aufweisen ^b	ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen ^b	Vedolizumab oder Tofacitinib oder ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Ustekinumab, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n) ^c
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Es wird davon ausgegangen, dass Filgotinib eine Langzeittherapie darstellt (Induktion und Erhaltung). Somit werden Wirkstoffe, die ausschließlich für eine initiale Reduktion der Krankheitsaktivität gemäß Leitlinie in Erwägung gezogen werden, nicht weiter betrachtet. Kortikosteroide werden grundsätzlich zur Schubtherapie als angemessen angesehen. Die Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten, die weiterhin für eine medikamentöse Therapie (wie Biologika und JAK-Inhibitoren) infrage kommen, noch nicht für eine Proktokolektomie infrage kommen.</p> <p>c. Ein Wechsel der Wirkstoffklasse oder ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse ist möglich. Es wird davon ausgegangen, dass eventuell mögliche Dosisanpassungen bereits ausgeschöpft sind. Bei einem primären Therapieversagen auf einen TNF-α-Antagonisten, ist der Wechsel auf eine andere Wirkstoffklasse angezeigt, bei einem sekundären Therapieversagen auf einen TNF-α-Antagonisten kann der Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse in Erwägung gezogen werden.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; JAK: Januskinase; TNF-α: Tumornekrosefaktor-alpha</p>		

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in beiden Fragestellungen, ohne jeweils eine der vom G-BA benannten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie auszuwählen.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 12 Monaten herangezogen.

Ergebnisse

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools für keine der beiden Fragestellungen eine RCT identifiziert, die einen direkten Vergleich von Filgotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht.

In Ermangelung direkt vergleichender Daten prüft der pU die Möglichkeit der Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator Placebo. Er gibt jedoch an, dass die anhand seiner Einschlusskriterien identifizierten Studien auf Vergleichsseite für einen indirekten Vergleich nicht geeignet seien und führt einen solchen Vergleich nicht durch.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Filgotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen, liegen keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich für beide Fragestellungen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Filgotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Filgotinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation aufweisen ^b	ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab	Zusatznutzen nicht belegt
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen ^b	Vedolizumab oder Tofacitinib oder ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Ustekinumab, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n) ^c	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Es wird davon ausgegangen, dass Filgotinib eine Langzeittherapie darstellt (Induktion und Erhaltung). Somit werden Wirkstoffe, die ausschließlich für eine initiale Reduktion der Krankheitsaktivität gemäß Leitlinie in Erwägung gezogen werden, nicht weiter betrachtet. Kortikosteroide werden grundsätzlich zur Schubtherapie als angemessen angesehen. Die Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

b. Es wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten, die weiterhin für eine medikamentöse Therapie (wie Biologika und JAK-Inhibitoren) infrage kommen, noch nicht für eine Proktokolektomie infrage kommen.

c. Ein Wechsel der Wirkstoffklasse oder ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse ist möglich. Es wird davon ausgegangen, dass eventuell mögliche Dosisanpassungen bereits ausgeschöpft sind. Bei einem primären Therapieversagen auf einen TNF- α -Antagonisten, ist der Wechsel auf eine andere Wirkstoffklasse angezeigt, bei einem sekundären Therapieversagen auf einen TNF- α -Antagonisten kann der Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse in Erwägung gezogen werden.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; JAK: Januskinase; TNF- α : Tumornekrosefaktor-alpha

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

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

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Filgotinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation aufweisen ^b	ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen ^b	Vedolizumab oder Tofacitinib oder ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Ustekinumab, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n) ^c

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Es wird davon ausgegangen, dass Filgotinib eine Langzeittherapie darstellt (Induktion und Erhaltung). Somit werden Wirkstoffe, die ausschließlich für eine initiale Reduktion der Krankheitsaktivität gemäß Leitlinie in Erwägung gezogen werden, nicht weiter betrachtet. Kortikosteroide werden grundsätzlich zur Schubtherapie als angemessen angesehen. Die Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

b. Es wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten, die weiterhin für eine medikamentöse Therapie (wie Biologika und JAK-Inhibitoren) infrage kommen, noch nicht für eine Proktokolektomie infrage kommen.

c. Ein Wechsel der Wirkstoffklasse oder ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse ist möglich. Es wird davon ausgegangen, dass eventuell mögliche Dosisanpassungen bereits ausgeschöpft sind. Bei einem primären Therapieversagen auf einen TNF- α -Antagonisten, ist der Wechsel auf eine andere Wirkstoffklasse angezeigt, bei einem sekundären Therapieversagen auf einen TNF- α -Antagonisten kann der Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse in Erwägung gezogen werden.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; JAK: Januskinase; TNF- α : Tumornekrosefaktor-alpha

Der G-BA hat nach Eingang des Dossiers die zweckmäßige Vergleichstherapie zum 14.12.2021 gemäß der Darstellung in Tabelle 4 angepasst [3]. Für Fragestellung 1 ergibt sich dadurch keine Änderung. Für Fragestellung 2 sind durch die Anpassung Patientinnen und Patienten, die auf einen Januskinase(JAK)-Inhibitor unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen, nun

nicht mehr Teil der relevanten Patientenpopulation. Die als zweckmäßige Vergleichstherapie benannten Wirkstoffe / Wirkstoffklassen sind von der Anpassung unberührt. Die vorliegende Nutzenbewertung wird gemäß der angepassten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

Die Anpassung der Patientenpopulation für Fragestellung 2 durch den G-BA bleibt für den Nutzenbewertungsteil der vorliegenden Dossierbewertung ohne Folgen, da der pU der Festlegung der angepassten zweckmäßigen Vergleichstherapie in beiden Fragestellungen folgt, ohne jeweils eine der vom G-BA benannten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie auszuwählen.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 12 Monaten herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Filgotinib (Stand zum 10.09.2021)
- bibliografische Recherche zu Filgotinib (letzte Suche am 09.09.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Filgotinib (letzte Suche am 21.09.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Filgotinib (letzte Suche am 21.09.2021)
- bibliografische Recherche zu zweckmäßigen Vergleichstherapien (letzte Suche am 10.09.2021)
- Suche in Studienregistern zu zweckmäßigen Vergleichstherapien (letzte Suche am 13.09.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Filgotinib (letzte Suche am 21.12.2021), Suchstrategien siehe Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools für keine der beiden Fragestellungen eine RCT identifiziert, die einen direkten Vergleich von Filgotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht.

Der pU legt in Modul 4 A dennoch fragestellungsübergreifend Ergebnisse aus seiner RCT SELECTION [4] vor, in der Filgotinib mit Placebo verglichen wird. Er zieht diese aber

folgerichtig nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran (siehe hierzu den Abschnitt zur Studie SELECTION weiter unten).

In Ermangelung direkt vergleichender Daten prüft der pU die Möglichkeit der Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator Placebo. Dafür identifiziert er anhand seiner Einschlusskriterien auf der Interventionsseite seine RCT SELECTION. Für die Vergleichstherapie identifiziert der pU insgesamt 13 potenziell relevante Studien [5-13]. Er gibt jedoch an, dass die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs auf Basis dieser Studien nicht möglich sei, da diese aus verschiedenen Gründen nicht dafür geeignet seien. Der pU benennt hierfür Unterschiede in der Dauer der Induktionsphasen sowie Abweichungen bei der eingeschlossenen Patientenpopulation und des Rerandomisierungsschemas zwischen den identifizierten Studien für die Vergleichstherapie und der RCT SELECTION auf Interventionsseite. Insgesamt führt der pU daher keinen adjustierten indirekten Vergleich durch. Einen Zusatznutzen von Filgotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie sieht der pU insgesamt als nicht belegt an.

Vom pU vorgelegte Evidenz zu Filgotinib

Studie SELECTION

Bei der Studie SELECTION handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von Filgotinib mit Placebo. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten (18-75 Jahre) mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die ein unzureichendes Ansprechen, einen Verlust des Ansprechens oder eine Unverträglichkeit gegenüber mindestens 1 Kortikosteroid oder Immunmodulator oder mindestens 1 Biologikum hatten. Die Patientinnen und Patienten wurden in der Induktionsphase im Verhältnis 2:2:1 auf eine Behandlung mit 200 mg Filgotinib oder 100 mg Filgotinib oder Placebo randomisiert. Patientinnen und Patienten, die zu Woche 10 ein klinisches Ansprechen zeigten, wurden für die anschließende 48-wöchige Erhaltungsphase wie folgt rerandomisiert: Patientinnen und Patienten, die in der Induktionsphase 200 mg (bzw. 100 mg) Filgotinib erhalten hatten, wurden im Verhältnis 2:1 auf das Weiterführen von 200 mg (bzw. 100 mg) Filgotinib oder auf Placebo randomisiert. Patientinnen und Patienten, die in der Induktionsphase Placebo erhalten hatten, bekamen in der Erhaltungsphase weiterhin Placebo.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist in der Studie für keine der beiden Fragestellungen umgesetzt. Die Studie SELECTION ist damit übereinstimmend mit der Einschätzung des pU nicht geeignet, um den Zusatznutzen von Filgotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Filgotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit

gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen, liegen keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich für beide Fragestellungen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Filgotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Tabelle 5: Filgotinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation aufweisen ^b	ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab	Zusatznutzen nicht belegt
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen ^b	Vedolizumab oder Tofacitinib oder ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Ustekinumab, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n) ^c	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Es wird davon ausgegangen, dass Filgotinib eine Langzeittherapie darstellt (Induktion und Erhaltung). Somit werden Wirkstoffe, die ausschließlich für eine initiale Reduktion der Krankheitsaktivität gemäß Leitlinie in Erwägung gezogen werden, nicht weiter betrachtet. Kortikosteroide werden grundsätzlich zur Schubtherapie als angemessen angesehen. Die Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten, die weiterhin für eine medikamentöse Therapie (wie Biologika und JAK-Inhibitoren) infrage kommen, noch nicht für eine Proktokolektomie infrage kommen.</p> <p>c. Ein Wechsel der Wirkstoffklasse oder ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse ist möglich. Es wird davon ausgegangen, dass eventuell mögliche Dosisanpassungen bereits ausgeschöpft sind. Bei einem primären Therapieversagen auf einen TNF-α-Antagonisten, ist der Wechsel auf eine andere Wirkstoffklasse angezeigt, bei einem sekundären Therapieversagen auf einen TNF-α-Antagonisten kann der Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse in Erwägung gezogen werden.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; JAK: Januskinase; TNF-α: Tumornekrosefaktor-alpha</p>			

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht jeweils der des pU.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Colitis ulcerosa stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Filgotinib [14] als erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in:

- Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation aufweisen (Fragestellung 1).
- Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (Tumornekrosefaktor-alpha[TNF- α]-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen (Fragestellung 2).

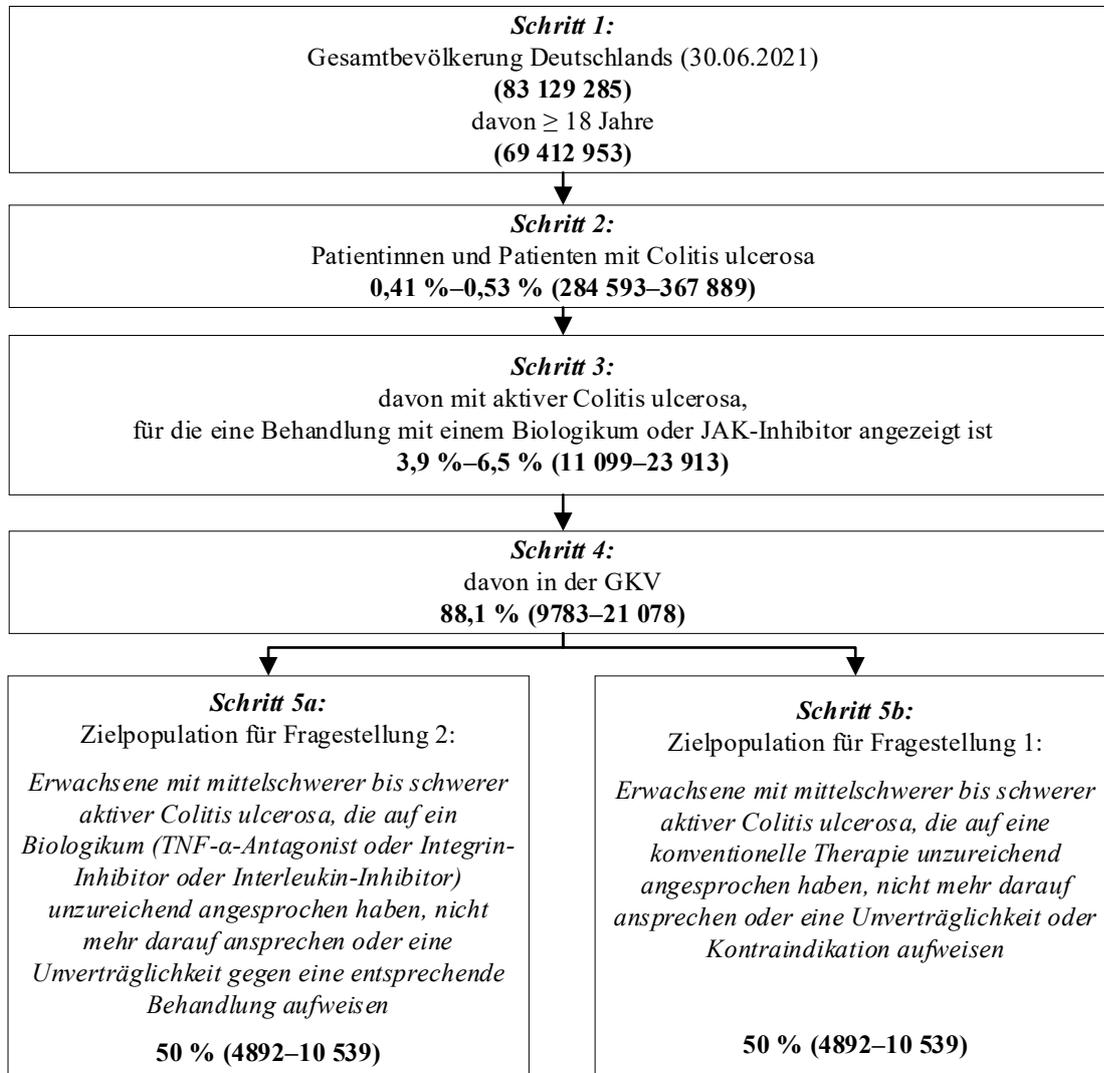
Auf Basis von Angaben des G-BA wird in der vorliegenden Bewertung davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten, die weiterhin für eine medikamentöse Therapie (wie Biologika und JAK-Inhibitoren) infrage kommen, noch nicht für eine Proktokolektomie infrage kommen.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht in der klinischen Praxis aufgrund der hohen Rate an unzureichendem oder fehlendem Ansprechen auf Medikamente, die bei der Behandlung der Colitis ulcerosa zum Einsatz kommen, ein hoher therapeutischer Bedarf. Um das Ziel einer schnellen klinischen Remission zu erreichen und eine langfristige, steroidfreie, klinische und endoskopische Remission zu bewahren, erfordere die Behandlung der Patientinnen und Patienten auch die Möglichkeit eines frühen Therapiewechsels, wenn die Therapieziele nicht erreicht werden. Filgotinib deckt nach Angaben des pU den bestehenden Bedarf durch Erweiterung der Substanzklasse der JAK-Inhibitoren um eine solche Option zum Erreichen einer steroidfreien Remission.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; JAK: Januskinase; TNF: Tumornekrosefaktor

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

Schritt 1: Bevölkerung Deutschlands ab 18 Jahren

Zunächst bestimmt der pU die Gesamtbevölkerung Deutschlands zum Stichtag: 30.06.2021 mit 83 129 258 Personen gemäß Angaben des Statistischen Bundesamtes [15]. Den Bevölkerungsangaben nach Altersgruppen des Statistischen Bundesamtes entnimmt er einen Anteil von 83,5 % der Bevölkerung in einem Alter von ≥ 18 Jahre [16] und berechnet daraus eine Anzahl von 69 412 953 erwachsenen Personen.

Schritt 2: Anzahl erwachsener Patientinnen und Patienten mit Colitis ulcerosa

Für die Untergrenze legt der pU die GKV-Routinedatenanalyse von Hein et al. (2014) [17] zugrunde. Diese GKV-Routinedatenanalyse basierte auf Daten der regionalen Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) Hessen. Auf Basis dieser Daten wurde für die Analyse eine Zufallsstichprobe (18,75 % des Versichertenkollektivs; n = 311 001 in 2001 bis n = 265 102 in 2010) gezogen und diejenigen Versicherten in die Analyse eingeschlossen, die durchgehend zwischen 2001 bis 2010 versichert bzw. im Analysezeitraum verstorbenen waren. Die Erkrankung der Colitis ulcerosa wurde dabei so operationalisiert, dass mindestens 1 der folgenden 4 Kriterien erfüllt sein musste:

- stationäre Entlassungsdiagnose mit dem Code K51.- (Colitis ulcerosa) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10)
- ambulante (ausgenommen Ausschluss- und Verdachtsdiagnosen) oder stationäre ICD-10-Diagnose K51.- in 2 oder mehr Quartalen
- Versterben innerhalb von 4 Wochen nach Krankenhausaufenthalt mit der ICD-10-Diagnose K51.-
- Versterben innerhalb des Quartals, in der die 1. ambulante (ausgenommen Ausschluss- und Verdachtsdiagnosen) oder stationäre ICD-10-Diagnose K51.- gestellt wurde

Die alters- und geschlechtsadjustierte 1-Jahres-Periodenprävalenz der Colitis ulcerosa betrug 412 Fälle pro 100 000 Versicherte (entsprechend 0,41 %).

Die Obergrenze (0,53 %) entnimmt der pU einer Studie von Mueller et al. (2021) [18]. Eines der Ziele dieser retrospektiven Analyse war es, die Prävalenz und Inzidenz der Colitis ulcerosa in Deutschland zu untersuchen. Für die Erhebung wurden Leistungsdaten der regionalen AOK PLUS von durchgehend zwischen dem 01.01.2015 bis zum 31.12.2019 Versicherten bzw. im Analysezeitraum verstorbenen Personen herangezogen. Dabei wurden diejenigen Patientinnen und Patienten in die Ermittlung der Prävalenz der Colitis ulcerosa aufgenommen, die

- mindestens 2 ambulante, von einem Facharzt dokumentierte Diagnosen in 2 Quartalen innerhalb von 12 Monaten oder
- 1 stationäre Diagnose mit dem ICD-10-Code K51.- (Colitis ulcerosa)

aufwiesen. Die Standardisierung durch eine alters- und geschlechtsspezifische Hochrechnung auf die gesamte GKV-Versichertenpopulation gemäß KM6-Statistik (Datenstand 01.01.2019) ergab eine Punktprävalenz der Colitis ulcerosa von 529 Fällen auf 100 000 Versicherte (entsprechend 0,53 %).

Der pU überträgt die Prävalenzspanne von 0,41 % bis 0,53 % auf die in Schritt 1 ermittelte Personenzahl und berechnet so eine Anzahl von 284 593 bis 367 889 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Colitis ulcerosa in Deutschland.

Schritt 3: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit aktiver Colitis ulcerosa, für die eine Behandlung mit einem Biologikum oder JAK-Inhibitor angezeigt ist

Um die Zielpopulation auf diejenigen Patientinnen und Patienten einzuschränken, für die Filgotinib infrage kommt, operationalisiert der pU mittelschwere bis schwere aktive Colitis ulcerosa über eine bereits erfolgte Therapie mit einem Biologikum oder einem JAK-Inhibitor.

Für die Ermittlung der Untergrenze zieht der pU den Arzneimittelreport 2016 der Barmer GEK [19] heran. Darin wird beschrieben, dass 3,9 % der 32 609 an Colitis ulcerosa erkrankten Patientinnen und Patienten aus der Studienpopulation im Alter von ≥ 20 Jahren eine Biologika-Therapie erhielten. Die Studienpopulation bestand aus durchgängig im Jahr 2014 Versicherten oder Verstorbenen, die in den letzten 4 Quartalen vor dem Tod durchgängig versichert gewesen sein mussten. Zur Definition der Colitis ulcerosa diente dabei im ambulanten Bereich eine Diagnose mit den ICD-10-Codes K51.- (Colitis ulcerosa), M07.5-* (Arthritis nach Colitis ulcerosa) oder M09.2-* (Juvenile Arthritis bei Colitis ulcerosa) jeweils entweder als gesicherte Diagnose oder als Zustandsdiagnose nach der jeweilig aufgeführten Erkrankung. Im stationären Bereich wurden hierbei ausschließlich Entlassungsdiagnosen herangezogen. Gemäß der Routinedatenanalyse wurden die in dieser Zeit für die Behandlung der Colitis ulcerosa zugelassenen folgenden Biologika, identifiziert über ihren jeweiligen ATC (Anatomisch-therapeutisch-chemisch)- oder OPS (Operationen- und Prozedurenschlüssel)-Code (jeweils hintereinander in Klammern aufgeführt), betrachtet:

- Infliximab (L04AB02, 6-001.e)
- Adalimumab (L04AB04, 6-001.d)
- Golimumab (L04AB06, 6-005.2)
- Vedolizumab (L04AA33)

Der pU entnimmt der bereits in Schritt 2 verwendeten Studie von Mueller et al. [18], dass ein Anteil von 6,5 % der ambulant und stationär behandelten Patientinnen und Patienten eine Therapie mit den Biologika Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Vedolizumab oder dem JAK-Inhibitor Tofacitinib erhalten hatten. Diesen Anteil verwendet er als Obergrenze.

Der pU wendet die Anteilsspanne von 3,9 % bis 6,5 % auf die in Schritt 2 ermittelte Patientenzahl und berechnet somit eine Anzahl von 11 099 bis 23 913 Patientinnen und Patienten mit aktiver Colitis ulcerosa, für die eine Behandlung mit einem Biologikum oder JAK-Inhibitor angezeigt ist.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten aus Schritt 3 in der GKV

Der pU ermittelt einen Anteil GKV-Versicherter an der Gesamtbevölkerung in Deutschland [15,20] in Höhe von 88,1 %. Angewendet auf die berechnete Patientenzahl aus Schritt 3 ermittelt er somit für die GKV eine Anzahl von 9783 bis 21 078 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Colitis ulcerosa, für die eine Behandlung mit einem Biologikum oder JAK-Inhibitor angezeigt ist.

Schritt 5a: Zielpopulation für Fragestellung 2

Um die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen zu ermitteln (Zielpopulation für Fragestellung 2), zieht der pU mehrere Quellen [5,11,12,21,22] heran.

Der systematischen Übersichtsarbeit und Expertenbefragung von Gordon et al. (2015) [21] entnimmt der pU einen Anteil von 19 % bis 58 % von Patientinnen und Patienten mit Therapieversagen infolge einer Erstlinienbehandlung mit dem TNF- α -Antagonisten Infliximab. Darüber hinaus ließen sich trotz initialen Ansprechens Therapieabbrüche bei 17 % bis 22 % der Betroffenen aufgrund eines sekundären Therapieversagens und bei laut pU < 10 % der Betroffenen aufgrund von Toxizitäten identifizieren. Bei einem Anteil von bei 18,9 % bis 40 % fand hingegen eine Dosisescalation zur Erhaltung der Wirksamkeit statt. Schätzungen von britischen Klinikern zufolge brachen unter den Patientinnen und Patienten mit Verlust des Therapieansprechens ein Anteil von 68 % bis 77 % die Behandlung bis zum Ende des 1. Jahres und 82 % bis 90 % bis zum Ende des 2. Behandlungsjahres ab.

Des Weiteren sei laut pU der systematischen Übersichtsarbeit und Expertenbefragung von Danese et al. (2019) [22] zu entnehmen, dass weniger als 1 Drittel der Betroffenen mit Colitis ulcerosa, die eine Therapie mit den TNF- α -Antagonisten Adalimumab, Golimumab oder Infliximab erhielten, eine klinische Remission erreichen, die länger als 3 Monate anhält.

Auf Grundlage der oben genannten Quellen geht der pU von einer Anteilsspanne von 10 % bis 90 % von Patientinnen und Patienten mit Colitis ulcerosa aus, bei denen die Behandlung mit TNF- α -Inhibitoren aufgrund von Toxizitäten sowie primären oder sekundären Therapieversagen abgebrochen wird.

Den randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zum Integrin-Inhibitor Vedolizumab und dem Interleukin-Inhibitor Ustekinumab entnimmt der pU jeweils 12-Monats-Remissionsraten von bis zu 44,8 % [12] und bis zu 43,8 % [11]. Einer weiteren RCT zum JAK-Inhibitor Tofacitinib entnimmt er eine 12-Monats-Remissionsrate von bis zu 34,3 % (bei einer 5 mg-Dosis) und 40,6 % (bei einer 10 mg-Dosis) [5]. Insgesamt erreichte laut pU mehr als die Hälfte der Betroffenen mit Colitis ulcerosa mit diesen Therapieoptionen keine Remission.

Zusammenfassend geht der pU davon aus, dass etwa 50 % der Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa auf eine Biologikum (TNF- α -Antagonist, Integrin-

Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben.

Er multipliziert den Anteil von 50 % mit der in Schritt 4 ermittelten Patientenzahl und berechnet so eine Anzahl von 4892 bis 10 539 Patientinnen und Patienten als Zielpopulation für Fragestellung 2.

Schritt 5b: Zielpopulation für Fragestellung 1

Der pU geht davon aus, dass die in Schritt 5a dargestellte Zielpopulation für Fragestellung 2 diejenigen Patientinnen und Patienten repräsentiert, die zwar für eine Erstlinienbehandlung mit einem Biologikum in Frage kommen und dieses erhalten, jedoch unzureichend darauf angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben. Daher sei laut pU davon auszugehen, dass zuvor 50 % der Patientinnen und Patienten unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gezeigt haben.

Er multipliziert den Anteil von 50 % mit der in Schritt 4 ermittelten Patientenzahl und berechnet analog zu Schritt 5a eine Anzahl von 4892 bis 10 539 Patientinnen und Patienten als Zielpopulation für Fragestellung 1.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch weitestgehend nachvollziehbar. Die vom pU ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation für Fragestellung 1 ist methodisch nicht nachvollziehbar. Die Angabe zur Anzahl der Betroffenen in der Zielpopulation für Fragestellung 2 ist insgesamt mit Unsicherheit behaftet. Die Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden erläutert.

Zu Schritt 1: Bevölkerung Deutschlands ab 18 Jahren

Bei Anwendung des Anteils der Bevölkerung im Alter von ≥ 18 Jahren (83,5 %) [16] auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands (83 129 258) ergibt sich eine geringfügig niedrigere Anzahl (69 412 118) als vom pU berechnet. Die Abweichung hat jedoch keine Auswirkung auf die vom pU angegebene GKV-Zielpopulation.

Zu Schritt 2: Anzahl erwachsener Patientinnen und Patienten mit Colitis ulcerosa

Der Publikation von Hein et al. [17] ist ein 95 %-Konfidenzintervall der berechneten 1-Jahres-Periodenprävalenz der Colitis ulcerosa von 389 bis 436 Fällen pro 100 000 Versicherten (entsprechend 0,39 % bis 0,44 %) zu entnehmen. Unter Berücksichtigung dessen ist die Untergrenze (0,41 %) potenziell überschätzt.

Bei der vom pU für die Obergrenze verwendeten Routinedatenanalyse von Mueller et al. (2021) [18] fehlen Angaben zur Größe und Altersstruktur der Grundgesamtheit, da hier nur ein Abstract vorliegt. Die Obergrenze der Prävalenzangabe (0,53 %) ist somit mit Unsicherheit behaftet.

Zu Schritt 3: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit aktiver Colitis ulcerosa, für die eine Behandlung mit einem Biologikum oder JAK-Inhibitor angezeigt ist

Es bestehen Unsicherheiten in Bezug auf die verwendeten Quellen. Die Analyse der Barmer GEK [19] schließt beispielsweise nur Versicherte im Alter von ≥ 20 Jahren ein. Auch wird bei dem Wirkstoff Vedolizumab kein zugehöriger OPS-Code als Aufgreifkriterium verwendet, vermutlich, weil der Wirkstoff erst seit 2016 einen OPS-Code zugewiesen bekommen hat. Auf die Unsicherheiten bezüglich der Routinedatenanalyse von Mueller et al. [18] wurde bereits in der Bewertung zu Schritt 2 eingegangen.

Insgesamt ist die in diesem Schritt ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Unsicherheit behaftet.

Zu Schritt 5a: Zielpopulation für Fragestellung 2

Der pU setzt für die Ermittlung der Zielpopulation für Fragestellung 2 einen Anteilswert von 50 % an. Wie er diesen rechnerisch ermittelt, beschreibt er nicht.

Die von ihm in diesem Schritt aufgeführten Anteilswerte aus einer Übersichtsarbeit und Expertenbefragung weisen eine hohe Spannweite (10 % bis 90 %) auf und sind mit hoher Unsicherheit behaftet. Gordon et al. [21], weisen selbst limitierend darauf hin, dass die Heterogenität zwischen den bei dem Review einbezogenen Studien hinsichtlich der Definitionen des Behandlungsversagens, der Stichprobengröße, dem Studiendesign und der Nachbeobachtungszeiträume einer robusten quantitativen Synthese von Schätzungen über das Behandlungsversagen entgegenwirkt.

Der vom pU auf Basis klinischer Studien ermittelte Anteil (50 %) umfasst alle Patientinnen und Patienten, die nicht mehr ansprechen. Wie viele dieser Betroffenen tatsächlich eine weitere Therapielinie erhalten ist jedoch unklar. Somit kann dieser Anteil demnach entsprechend höher ausfallen als bei einer alleinigen Betrachtung von Therapiewechslern mittels GKV-Routinedaten. Es ist zu beachten, dass Filgotinib gemäß Fachinformation [14] nur für Patientinnen und Patienten zugelassen ist, die auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben. Demzufolge kann die Angabe zur Remissionsrate des JAK-Inhibitors Tofacitinib aus der RCT von Sandborn et al. (2017) [5] bei der Ermittlung der Zielpopulation für Fragestellung 2 nicht in Betracht gezogen werden.

Schließlich wendet der pU den Anteilswert von 50 % auf die aus Schritt 3 hervorgegangene Patientenzahl an. Es ist zu beachten, dass die Obergrenze überschätzt ist, da diese auch Patientinnen und Patienten beinhaltet, die ebenfalls mit dem JAK-Inhibitor Tofacitinib behandelt werden und nicht Bestandteil der Zielpopulation für Fragestellung 2 sind.

Insgesamt sind der Anteil von 50 % und folglich die vom pU als Zielpopulation für Fragestellung 2 berechnete Patientenzahl somit mit Unsicherheit behaftet. Die Angabe einer Spanne hätte der vorliegenden Unsicherheit Rechnung getragen.

Zu Schritt 5b: Zielpopulation für Fragestellung 1

Die Annahme des pU, dass der Anteilswert aus Schritt 5a (50 %) angewendet auf die aus Schritt 3 hervorgegangene Patientenzahl als Zielpopulation für Fragestellung 1 infrage kommt, ist methodisch nicht nachvollziehbar. Die vom pU in Schritt 5a aus klinischen Daten ermittelten Anteile umfassen alle Patientinnen und Patienten, die auf ein Biologikum ansprechen unabhängig davon, ob die vorherige Behandlung eine konventionelle Therapie war. Dies entspricht nicht der Zielpopulation der Fragestellung 1.

Einordnung in bisherige Verfahren

Im Vergleich zum Verfahren zu Tofacitinib im selben Anwendungsgebiet aus dem Jahr 2019 [23] ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für Fragestellung 1 in der Untergrenze höher (3542 Patientinnen und Patienten) und in der Obergrenze niedriger (16 484 Patientinnen und Patienten). Für die Fragestellung 2 liegt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sowohl in der Ober- als auch Untergrenze höher als im damaligen Verfahren (1825 bis 8492 Patientinnen und Patienten). Die vom damaligen pU vorgelegte GKV-Zielpopulation wurde insgesamt als mit Unsicherheit behaftet bewertet.

Die Abweichungen liegen in folgenden Aspekten begründet:

- Eine in Schritt 2 zur Berechnung der Patientinnen und Patienten mit Colitis ulcerosa höheren Prävalenzrate in der Untergrenze mit 0,41 % im Vergleich zu 0,23 %.
- Ein in Schritt 3 zur Berechnung der Betroffenen mit aktiver Erkrankung, für die die Behandlung mit einem Biologikum oder JAK-Inhibitor angezeigt ist, niedrigerer Anteil in der Obergrenze mit 6,5 % im Vergleich zu 0,85 %. Dabei wurde im Verfahren zu Tofacitinib die Anzahl der Patientinnen und Patienten im vergleichbaren Schritt insgesamt als unsicher bewertet.
- Abweichende Anteile zur Aufteilung der Fragestellungen 1 und 2 mit jeweils 50 % im Vergleich zu 66 % und 34 %. Auch diese Aufteilung wurde im damaligen Verfahren als mit Unsicherheit behaftet bewertet. Er zieht hier im Gegensatz zu vergleichbaren Verfahren hinsichtlich der Aufteilung der Zielpopulation auf beide Fragestellungen keine Routinedaten, sondern klinische Daten heran. Diese umfassen alle Patientinnen und Patienten, die nicht mehr ansprechen und fallen demnach entsprechend höher aus als bei einer alleinigen Betrachtung von Therapiewechslern mittels GKV-Routinedaten.

Aufgrund des nicht nachvollziehbaren Anteils für Fragestellung 1 sind die Angaben im Beschluss des G-BA zu Tofacitinib zu den Patientenzahlen für beide Fragestellungen (Fragestellung 1: ca. 3500 bis 16 500 Patientinnen und Patienten; Fragestellung 2: ca. 1800 bis 8500 Patientinnen und Patienten) [24] den vom pU vorgelegten Angaben vorzuziehen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht für die Erkrankung Colitis ulcerosa bis zum Jahr 2027 von einer konstanten Inzidenz von 3,9 je 100 000 Einwohner sowie einer jährlichen Steigerung der Prävalenz um 3,8 % aus.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 6 in Verbindung mit Tabelle 7.

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

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapien für Filgotinib benannt:

- Fragestellung 1: Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation aufweisen:
 - ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder
 - Vedolizumab oder
 - Tofacitinib oder
 - Ustekinumab
- Fragestellung 2: Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor), unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen:
 - Vedolizumab oder
 - Tofacitinib oder
 - ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder
 - Ustekinumab

jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n).

Der G-BA weist zusätzlich darauf hin, dass sofern Infliximab eingesetzt wird, es ggf. in Kombinationstherapie mit einem Thiopurin eingesetzt werden soll. Hierzu macht der pU allerdings keine Angaben.

Zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch und zu den Kosten von Filgotinib und der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie macht der pU jeweils gemäß den Fachinformationen

[25-30] Angaben sowohl für das Induktionsjahr als auch für die Folgejahre. In der vorliegenden Bewertung werden ausschließlich die Angaben zu den Folgejahren dargestellt und bewertet. Der Grund hierfür ist, dass den Fachinformationen keine maximale Behandlungsdauer zu entnehmen ist und somit von einer kontinuierlichen Therapie ausgegangen wird, in der die mit der Induktion verbundenen Kosten in den Folgejahren nicht anfallen.

Zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch und zu den Kosten von Infliximab und Vedolizumab macht der pU jeweils Angaben für eine in den Folgejahren gemäß den Fachinformationen [28,30-32] mögliche intravenöse (i. v.) oder subkutane (s. c.) Verabreichung.

Bei Adalimumab (s. c.), Ustekinumab (s. c.) und Vedolizumab (i. v.) entnimmt der pU den jeweiligen Fachinformationen [32-34], dass bei Patientinnen und Patienten, bei denen ein Wirkverlust eintritt, eine Erhöhung der Dosierung bzw. der Dosisfrequenz (Dosisescalation) möglich ist und macht folglich zusätzliche Angaben zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch und zu den Kosten, die er jeweils als Obergrenzen ansetzt. Dies ist nachvollziehbar.

3.2.1 Behandlungsdauer

Da in den Fachinformationen von Filgotinib [14] sowie den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapien [25-32,34] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, legt der pU rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar.

Der pU rundet die Anzahl der Behandlungstage auf ganze Zahlen. Die Angaben sind dabei nicht vollständig nachvollziehbar. Unter Berücksichtigung der Rundung auf 1 Nachkommastelle und von 365 Tagen pro Jahr ergeben sich abweichend niedrigere Anzahlen der Behandlungstage pro Jahr für Infliximab (i. v.) sowie Vedolizumab (i. v.) von 6,5 statt 7 Tage und für Ustekinumab von 4,3 statt 5 Tage bei der Untergrenze und von 6,5 statt 7 Tage bei der Obergrenze. Für Adalimumab (Erhaltungstherapie und Dosisescalation), Infliximab (s. c.) sowie für Vedolizumab (s. c.) weichen die Angaben zur Behandlungsdauer nur geringfügig ab.

3.2.2 Verbrauch

Die Verbräuche von Infliximab (i. v.) und Golimumab richten sich gemäß den Fachinformationen [27,31] nach dem Körpergewicht der Patientinnen und Patienten. Zur Berechnung des Verbrauches von Infliximab (i. v.) legt der pU das durchschnittliche Körpergewicht von Erwachsenen von 77 kg gemäß Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [35] zugrunde. Dies ist nachvollziehbar.

Für Filgotinib, Tofacitinib, Golimumab sowie der Dosisescalation von Vedolizumab (i. v.) sind die Angaben des pU zum Verbrauch plausibel. Für Adalimumab (Erhaltungstherapie und Dosisescalation), Infliximab (s. c.) sowie für Vedolizumab (s. c.) weichen die Angaben zum Verbrauch nur geringfügig ab. Für Infliximab (i. v.), Vedolizumab (i. v.) und Ustekinumab

(Erhaltungstherapie und Dosisescalation) liegt der Verbrauch hingegen niedriger, da wie in Abschnitt 3.2.1 beschrieben, der pU die Anzahl der Behandlungstage auf ganze Zahlen rundet.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Filgotinib und den anderen Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben überwiegend korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.10.2021 wieder.

Für Tofacitinib ist in der Wirkstärke 5 mg eine wirtschaftlichere Packungsgröße (182 Stück) verfügbar.

Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten für Infliximab ist in der Untergrenze (i. v.) und für Ustekinumab in der Unter- sowie Obergrenze wegen jeweils zu hoch angesetzten Anzahlen an Behandlungstagen überschätzt.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Filgotinib sind die Angaben des pU zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nachvollziehbar.

Für Adalimumab, Golimumab, Infliximab, Ustekinumab und Vedolizumab [26-32,34] fallen gemäß Fachinformationen regelmäßige Hautkrebsuntersuchungen (EBM-Ziffer 01745) an, die der pU nicht berücksichtigt. Für Tofacitinib fallen gemäß Fachinformation [25] für die Untersuchung und Testung einer latenten oder aktiven Tuberkuloseinfektion Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt.

Für die i. v. Gaben von Infliximab und Vedolizumab setzt der pU Kosten für die Infusionsbehandlungen in einer Dauer von mindestens 10 Minuten an (EBM-Ziffer: 02100) sowie Kosten für eine Zusatzpauschale für die ambulante Beobachtung und Betreuung in einer Dauer von ≥ 2 Stunden (EBM-Ziffer: 01510) an. Gemäß EBM-Katalog ist eine gleichzeitige Abrechnung der EBM-Ziffern 02100 und 02101 mit der EBM-Ziffer 01510 ausgeschlossen.

Zudem berücksichtigt der pU für die i. v. Gaben von Infliximab und Vedolizumab keine Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Filgotinib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 15 053,34 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und sind plausibel.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 8 in Abschnitt 4.4.

Die Jahrestherapiekosten von Tofacitinib beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angabe zu den Arzneimittelkosten ist überschätzt, da eine wirtschaftlichere Packungsgröße verfügbar ist. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt.

Die Jahrestherapiekosten von Adalimumab beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Diese sind in der Größenordnung plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt.

Die Jahrestherapiekosten von Golimumab beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Diese sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt.

Die Jahrestherapiekosten von Infliximab beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Arzneimittelkosten sind wegen der zu hoch angesetzten Anzahl an Behandlungstagen in der Obergrenze überschätzt und für die Untergrenze in der Größenordnung plausibel. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt. Gleichzeitig berücksichtigt er eine Kombination aus zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, die nicht abrechenbar ist. Der pU berücksichtigt bei der Obergrenze (i. v. Gabe von Infliximab) keine Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe.

Die Jahrestherapiekosten von Ustekinumab beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Diese sind wegen der zu hoch angesetzten Anzahl an Behandlungstagen sowohl in der Unter- als auch in der Obergrenze überschätzt. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt.

Die Jahrestherapiekosten von Vedolizumab beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Arzneimittelkosten sind in der Untergrenze in der Größenordnung plausibel und in der Obergrenze plausibel. Für die i. v. Gabe von Vedolizumab setzt der pU Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen als Obergrenze an, die sich nicht aus der Fachinformation [32] ergeben. Der pU berücksichtigt bei der Obergrenze (i. v. Gabe von Vedolizumab) keine Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU weist darauf hin, dass zum jetzigen Zeitpunkt keine Evidenz vorliegt, die belastbare Aussagen hinsichtlich der Versorgungsanteile von Filgotinib im vorliegenden Anwendungsgebiet zulassen würde. Entsprechend könnten laut pU die zu erwartenden Versorgungsanteile und die zugehörige Entwicklung nur schwer abgeschätzt werden.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Filgotinib ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Filgotinib ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Filgotinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation aufweisen ^b	ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab	Zusatznutzen nicht belegt
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen ^b	Vedolizumab oder Tofacitinib oder ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Ustekinumab, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n) ^c	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Es wird davon ausgegangen, dass Filgotinib eine Langzeittherapie darstellt (Induktion und Erhaltung). Somit werden Wirkstoffe, die ausschließlich für eine initiale Reduktion der Krankheitsaktivität gemäß Leitlinie in Erwägung gezogen werden, nicht weiter betrachtet. Kortikosteroide werden grundsätzlich zur Schubtherapie als angemessen angesehen. Die Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten, die weiterhin für eine medikamentöse Therapie (wie Biologika und JAK-Inhibitoren) infrage kommen, noch nicht für eine Proktokolektomie infrage kommen.</p> <p>c. Ein Wechsel der Wirkstoffklasse oder ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse ist möglich. Es wird davon ausgegangen, dass eventuell mögliche Dosisanpassungen bereits ausgeschöpft sind. Bei einem primären Therapieversagen auf einen TNF-α-Antagonisten, ist der Wechsel auf eine andere Wirkstoffklasse angezeigt, bei einem sekundären Therapieversagen auf einen TNF-α-Antagonisten kann der Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse in Erwägung gezogen werden.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; JAK: Januskinase; TNF-α: Tumornekrosefaktor-alpha</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Filgotinib	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einer konventionellen Therapie oder einem Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 1 und 2), davon diejenigen, die	9784–21 078 ^b	Die Herleitung des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten für Fragestellung 1 ist methodisch nicht nachvollziehbar.
	auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation aufweisen (Fragestellung 1)	4892–10 539	Die Anzahl der Patientinnen und Patienten für Fragestellung 2 ist mit Unsicherheit behaftet. Der vom pU herangezogene Anteil aus klinischen Studien umfasst alle Patientinnen und Patienten, die nicht mehr ansprechen und fällt demnach entsprechend höher aus als bei einer alleinigen Betrachtung von Therapiewechslern mittels GKV-Routinedaten.
	auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen (Fragestellung 2)	4892–10 539	
a. Angabe des pU b. Eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNF- α : Tumornekrosefaktor-alpha			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertendes Arzneimittel						
Filgotinib	erwachsene Patientinnen und Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einer konventionellen Therapie oder einem Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben	15 046,84	6,50	0	15 053,34	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Tofacitinib	erwachsene Patientinnen und Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einer konventionellen Therapie oder einem Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben	12 852,43	6,50	0	12 858,93	Die Angabe zu den Arzneimittelkosten ist überschätzt, da eine wirtschaftlichere Packungsgröße verfügbar ist. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt.
Adalimumab	erwachsene Patientinnen und Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einer konventionellen Therapie oder einem Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben	11 390,56– 22 781,11 ^b	0	0	11 390,56– 22 781,11 ^b	Die Arzneimittelkosten in der Größenordnung sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt.

Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Golimumab	erwachsene Patientinnen und Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einer konventionellen Therapie oder einem Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben	11 283,61	0	0	11 283,61	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt.
Infliximab		16 832,79 ^c – 17 293,49 ^d	0 ^c –397,11 ^d	0	16 832,79 ^c – 17 690,60 ^d	Die Arzneimittelkosten sind wegen der zu hoch angesetzten Anzahl an Behandlungstagen in der Obergrenze überschätzt und in für die Untergrenze in der Größenordnung plausibel. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt. Gleichzeitig berücksichtigt er eine Kombination aus zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, die nicht abrechenbar ist. Der pU berücksichtigt bei der Obergrenze keine Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe.
Ustekinumab		24 920,70– 34 888,98 ^b	0	0	24 920,70– 34 888,98 ^b	Die Arzneimittelkosten sind wegen der zu hoch angesetzten Anzahl an Behandlungstagen sowohl in der Unter- als auch Obergrenze überschätzt. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt.
Vedolizumab		15 407,77 ^c – 31 056,61 ^{b, d}	0 ^c –737,49 ^{b, d}	0	15 407,77 ^c – 31 794,10 ^{b, d}	Die Arzneimittelkosten sind in der Untergrenze in der Größenordnung plausibel und in der Obergrenze plausibel. Der pU setzt Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in der Obergrenze an, die sich nicht aus der Fachinformation [32] ergeben. Der pU berücksichtigt bei der Obergrenze keine Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe.

Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
<p>a. Angaben des pU b. Unter Berücksichtigung der möglichen Erhöhung der Dosierung bzw. Dosisfrequenz bei Patientinnen und Patienten, bei denen eine Wirkverlust eintritt gemäß Angaben der Fachinformationen [32-34]. c. Bei subkutaner Gabe gemäß Fachinformation [28,30]. d. Bei intravenöser Gabe gemäß Fachinformation [31,32]. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

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

Gegenanzeigen:

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

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Filgotinib (Neues Anwendungsgebiet: Colitis Ulcerosa, vorbehandelte Patienten); zweckmäßige Vergleichstherapie. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/766/#zweckmaessige-vergleichstherapie>].
4. Feagan BG, Danese S, Loftus EV Jr et al. Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2021; 397(10292): 2372-2384. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00666-8](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00666-8).
5. Sandborn WJ, Su C, Sands BE et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2017; 376(18): 1723-1736.
6. Sandborn WJ, Van Assche G, Reinisch W et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012; 142(2): 257-265. e3.
7. Reinisch W, Sandborn WJ, Panaccione R et al. 52-week efficacy of adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis who failed corticosteroids and/or immunosuppressants. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19(8): 1700-1709.
8. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353(23): 2462-2476.
9. Rutgeerts P, Feagan BG, Marano CW et al. Randomised clinical trial: a placebo-controlled study of intravenous golimumab induction therapy for ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42(5): 504-514.
10. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146(1): 96-109. e1.
11. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2019; 381(13): 1201-1214.

12. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013; 369(8): 699-710.
13. Sandborn WJ, Baert F, Danese S et al. Efficacy and safety of vedolizumab subcutaneous formulation in a randomized trial of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2020; 158(3): 562-572. e12.
14. Gilead Sciences. Fachinformation Jyseleca (Filgotinib) 100 mg/ 200mg Filmtabletten. Stand: November. 2021.
15. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand nach Nationalität und Geschlecht zum Stichtag 30.06.2021 [online]. 2021 [Zugriff: 04.10.2021]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
16. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand nach Altersgruppen Stand 21. Juni 2021 [online]. 2021 [Zugriff: 04.10.2021]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-altersgruppen.html>.
17. Hein R, Koster I, Bollschweiler E et al. Prevalence of inflammatory bowel disease: estimates for 2010 and trends in Germany from a large insurance-based regional cohort. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49(11): 1325-1335. <https://dx.doi.org/10.3109/00365521.2014.962605>.
18. Mueller S, Khalid JM, Patel H et al. A retrospective claims analysis on the prevalence and incidence of ulcerative colitis in Germany and the frequency of advanced therapy use. *J Crohns Colitis* 2021; 15(Supplement_1): S587–S588.
19. Grandt D, Schubert I. Barmer GEK Arzneimittelreport 2016. Siegburg: Asgard Verlagsservice; 2016.
20. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung -Kennzahlen und Faustformeln- 6a. Versicherte (Mitglieder und mitversicherte Angehörige) Stand: März 2021 [online]. 2021 [Zugriff: 25.05.2021]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Maerz_2021.pdf.
21. Gordon JP, McEwan PC, Maguire A et al. Characterizing unmet medical need and the potential role of new biologic treatment options in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease: a systematic review and clinician surveys. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27(7): 804.
22. Danese S, Hibi T, Ritter TE et al. OP37 Rapidity of symptom improvements during filgotinib induction therapy in patients with Ulcerative Colitis: Post hoc analysis of the phase 2b/3 SELECTION study. *J Crohns Colitis* 2021; 15(Supplement_1): S034-S035.

23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tofacitinib (Colitis ulcerosa) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2018 [Zugriff: 02.02.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a18-52_tofacitinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Tofacitinib (neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa) [online]. 2019 [Zugriff: 31.01.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3678/2019-02-21_AM-RL-XII_Tofacitinib_D-374_BAnz.pdf.
25. Pfizer Europe. Fachinformation XELJANZ (Tofacitinib) 5 mg / 10 mg Filmtabletten. Stand: August. 2021.
26. AbbVie Deutschland. Fachinformation Humira (Adalimumab) 80 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/ 80 mg Injektionslösung im Fertigpen. Stand: Juni. 2021.
27. Janssen Biologics. Fachinformation Simponi (Golimumab) 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: Oktober. 2020.
28. Celltrion Healthcare. Fachinformation Remsima (Infliximab) 120 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / 120 mg Injektionslösung im Fertigpen. Stand: Mai. 2021.
29. Janssen-Cilag International. Fachinformation STELARA (Ustekinumab) 130 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März. 2021.
30. Takeda Pharma. Fachinformation Entyvio (Vedolizumab) 108 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Entyvio (Vedolizumab) 108 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. Stand: März. 2021.
31. Celltrion Healthcare. Remsima 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2021 [Zugriff: 13.12.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
32. Takeda Pharma. Fachinformation Entyvio (Vedolizumab) 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März. 2021.
33. AbbVie Deutschland. Fachinformation Humira (Adalimumab) 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: Juni. 2021.
34. Janssen-Cilag International. Fachinformation STELARA (Ustekinumab) 90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: März. 2021.
35. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. 2017 [Zugriff: 08.10.2021]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile.

Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
filgotinib OR GS-6034 OR GLPG-0634

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
filgotinib* OR GS-6034 OR GS6034 OR GLPG-0634 OR GLPG0634

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
filgotinib OR GS-6034 OR GS6034 OR GS 6034 OR GLPG-0634 OR GLPG0634 OR GLPG 0634

Anhang B Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ 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 Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. 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	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Dietrich, Christoph Frank	nein	ja	ja	ja	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

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

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

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

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