



IQWiG-Berichte – Nr. 1312

Ozanimod (Colitis ulcerosa) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A21-166
Version: 1.0
Stand: 09.03.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

14.12.2021

Interne Auftragsnummer

A21-166

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

- C.F. 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.

Beteiligung von Betroffenen

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

- Raphaela Gorris
- Reza Fatholla-Nejad
- Ulrike Lampert
- Sabine Ostlender
- Daniela Preukschat
- Min Ripoll
- Anke Schulz
- Katharina Wölke

Schlagwörter

Ozanimod, Colitis ulcerosa, Nutzenbewertung

Keywords

Ozanimod, 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.....	17
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	17
3.2.1 Behandlungsdauer	18
3.2.2 Verbrauch	18
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	18
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	19
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	19
3.2.6 Versorgungsanteile	20
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	21
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	21
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	21

4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	22
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	23
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	26
5	Literatur	30
Anhang A	Suchstrategien.....	33
Anhang B	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....	34

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ozanimod	4
Tabelle 3: Ozanimod – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	5
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ozanimod	6
Tabelle 5: Ozanimod – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	9
Tabelle 6: Ozanimod – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	21
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	22
Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	23

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
ATC	anatomisch-therapeutisch-chemisch
CU	Colitis ulcerosa
DADB	Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFL	Gesundheitsforen Leipzig GmbH
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JAK	Januskinase
KV	Kassenärztliche Vereinigung
M2Q	mindestens 2 Quartale
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha
Zi	Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland

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 Ozanimod gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.12.2021 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.

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 Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Kommentare zum Dossier und 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 Ozanimod gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.12.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ozanimod im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ozanimod

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa ^b		
1	Patientinnen und Patienten, 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
2	Patientinnen und Patienten, 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) ^c
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Es wird davon ausgegangen, dass Ozanimod 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: Tumornekrosefaktor</p>		

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

Übereinstimmend mit der Einschätzung des pU wurde bei der Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools für keine der beiden Fragestellungen eine relevante RCT identifiziert, die einen direkten Vergleich von Ozanimod mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht. Der pU schließt dennoch als bestverfügbare Evidenz die placebokontrollierte Studie TRUE NORTH in seine Nutzenbewertung ein. Aus dieser leitet er für beide Fragestellungen jeweils einen Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen für Ozanimod ab. Die Studie TRUE NORTH ist jedoch nicht geeignet, um den Zusatznutzen von Ozanimod im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu bewerten, da für Patientinnen und Patienten unter Behandlung mit Placebo in der Studie eine aktive Therapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht umgesetzt ist.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ozanimod im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben, liegen somit keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich für beide Fragestellungen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ozanimod 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 Ozanimod.

Tabelle 3: Ozanimod – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa ^b			
1	Patientinnen und Patienten, 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	Zusatznutzen nicht belegt
2	Patientinnen und Patienten, 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) ^c	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Es wird davon ausgegangen, dass Ozanimod 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 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: Tumornekrosefaktor</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ozanimod im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

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

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ozanimod

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa ^b		
1	Patientinnen und Patienten, 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
2	Patientinnen und Patienten, 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) ^c
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Es wird davon ausgegangen, dass Ozanimod 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: Tumornekrosefaktor</p>		

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 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.

Aufgrund der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Dossiereingang beziehen sich die Angaben des pU im Dossier auf die zweckmäßige Vergleichstherapie, die ihm im Juni 2021 durch den G-BA mitgeteilt wurde [4,5]. Der pU gibt an, für beide Fragestellungen der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu folgen.

Das Vorgehen des pU bleibt für den Nutzenbewertungsteil der vorliegenden Dossierbewertung ohne Konsequenz, da die vom pU im Dossier vorgelegten Daten keinen Vergleich von Ozanimod mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen (siehe Abschnitt 2.3). Dies gilt für Fragestellung 2 sowohl für die ursprüngliche als auch für die angepasste Patientenpopulation der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

- Studienliste zu Ozanimod (Stand zum 23.09.2021)
- bibliografische Recherche zu Ozanimod (letzte Suche am 23.09.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Ozanimod (letzte Suche am 23.09.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Ozanimod (letzte Suche am 24.09.2021)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Ozanimod (letzte Suche am 27.12.2021), Suchstrategien siehe Anhang A.

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine relevante RCT identifiziert, die einen direkten Vergleich von Ozanimod mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht. Dies gilt für beide Fragestellungen und stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ozanimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert der pU keine direkt vergleichende RCT. Als bestverfügbare

Evidenz zieht er jedoch die placebokontrollierte Zulassungsstudie von Ozanimod (TRUE NORTH [6]) zur Ableitung eines Zusatznutzens heran. Da laut pU die Ergebnisse der Studie TRUE NORTH eine bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens zeigen, jedoch auf Basis der placebokontrollierten Studie keine quantifizierbare Aussage über den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich sei, leitet der pU für beide Fragestellungen jeweils einen Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen für Ozanimod ab.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Bei der Studie TRUE NORTH handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, 2-phasige (Induktions- und Erhaltungsphase) Studie zum Vergleich von Ozanimod mit Placebo. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten (18-75 Jahre) mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa. Es wurden sowohl Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die nur mit konventionellen Therapien vorbehandelt waren als auch solche, die bereits Biologika zur Behandlung der Colitis ulcerosa erhalten hatten. Während der gesamten Studienphase war gemäß Studienprotokoll der Einsatz aller in der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA aufgeführten Wirkstoffe / Wirkstoffklassen verboten. Somit ist für Patientinnen und Patienten unter Behandlung mit Placebo in der Studie TRUE NORTH eine aktive Therapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Tabelle 4) nicht umgesetzt. Die Studie ist somit nicht geeignet, um den Zusatznutzen von Ozanimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu bewerten.

Evidenz für einen adjustierten indirekten Vergleich

Der pU gibt an, vor dem Hintergrund der Studie TRUE NORTH eine systematische Recherche nach Studien mit der Intervention Ozanimod durchzuführen, die für einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Placebo infrage kommen. Aus dieser Recherche identifiziert der pU keine weiteren relevanten RCTs für die Interventionsseite des indirekten Vergleichs. Er argumentiert, dass die aus einer Induktions- und einer Erhaltungsphase bestehende Studie TRUE NORTH jedoch aus methodischen Gründen (darunter die Selektion und Re-Randomisierung der Ozanimod-Responder aus der Induktionsphase für die Erhaltungsphase) nicht für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs geeignet sei. Aus diesem Grund verzichtet der pU auf die Durchführung einer systematischen Recherche nach RCTs mit Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie und auf die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs.

Insgesamt legt der pU somit weder direkt noch indirekt vergleichende Evidenz vor, die für die vorliegende Nutzenbewertung geeignet ist.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

haben, liegen keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich für beide Fragestellungen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ozanimod 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 Ozanimod im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Ozanimod – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa ^b			
1	Patientinnen und Patienten, 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	Zusatznutzen nicht belegt
2	Patientinnen und Patienten, 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) ^c	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Es wird davon ausgegangen, dass Ozanimod 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 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: Tumornekrosefaktor</p>			

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für beide Fragestellungen jeweils einen Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen für Ozanimod ableitet.

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 Ozanimod [7] 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 (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).

Wie in Abschnitt 2.2 beschrieben, wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie nach Eingang des Dossiers angepasst. Für Fragestellung 1 ergibt sich dadurch keine Änderung. Für Fragestellung 2 sind durch die Anpassung Patientinnen und Patienten, die auf einen JAK-Inhibitor unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen, nun nicht mehr Teil der relevanten Patientenpopulation.

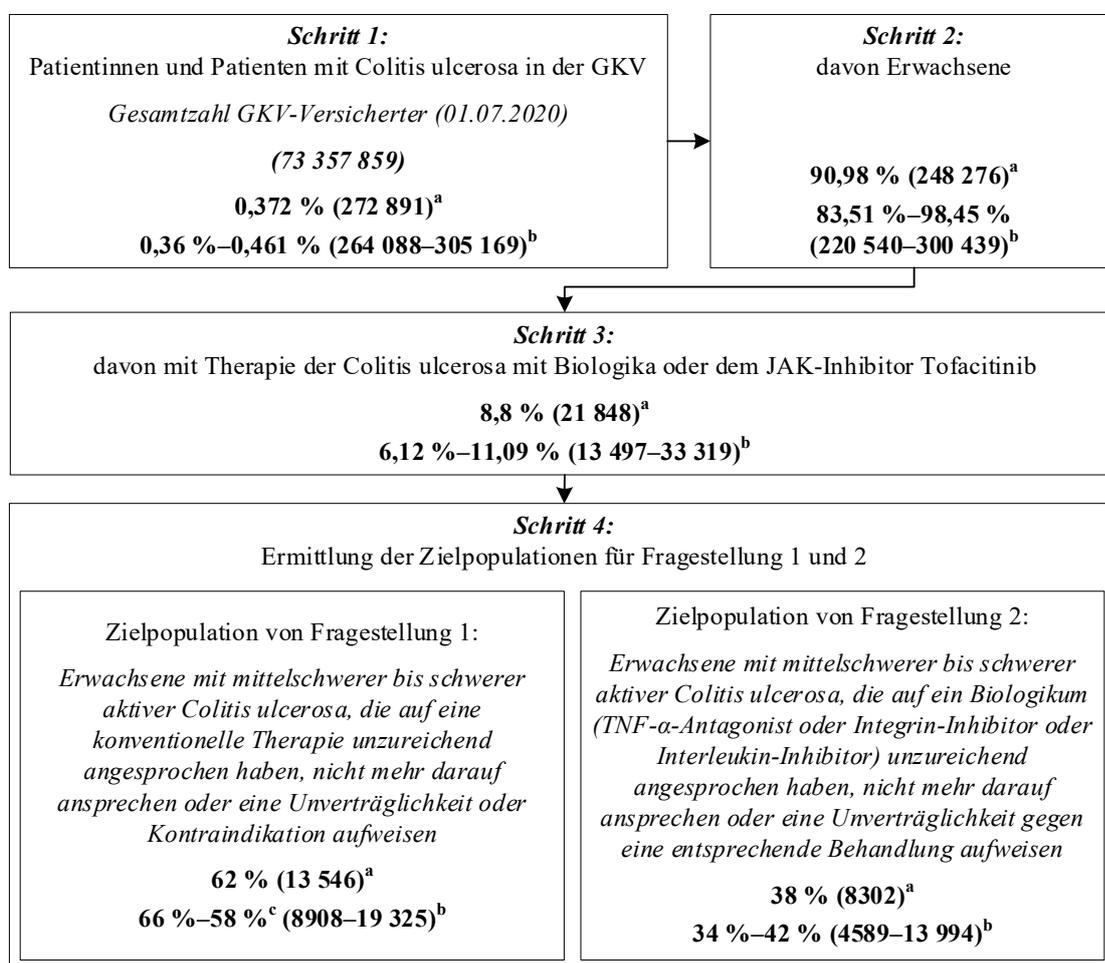
3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU weist darauf hin, dass bei der Colitis ulcerosa ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf für Patientinnen und Patienten bestehe, die auf ihre vorangegangene Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Hierbei äußere sich der therapeutische Bedarf für verschiedene Patientengruppen unterschiedlich. Zum einen bestünde ein Bedarf an Therapieoptionen, die aufgrund hoher Wirksamkeit, eines vorteilhaften Sicherheitsprofils und einfacher Einnahme bereits frühzeitig nach Versagen der konventionellen Therapie zum Einsatz kommen können und die eine langfristige Therapie zur

Remissionserhaltung ermöglichen. Zum anderen bestünde ebenfalls ein Bedarf an innovativen Therapieoptionen, von denen dank eines neuen Wirkmechanismus auch Patientinnen und Patienten in späteren Therapielinien profitieren würden, die bereits in fortgeschrittenen Therapieoptionen versagt haben.

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. Der pU gibt dabei in jedem Schritt jeweils eine Unsicherheitsspanne sowie einen besten Schätzwert vor, der stets innerhalb dieser Spanne liegt.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern.

JAK: Januskinase

a. bester Schätzwert nach Angaben des pU

b. Angabe der Unsicherheitsspanne

c. Der pU multipliziert 66 % mit der Untergrenze der Anzahl aus Schritt 3 und 58 % mit der Obergrenze.

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

Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit Colitis ulcerosa in der GKV

Der pU verwendet als Untergrenze die im Dossier des Verfahrens zu Tofacitinib im selben Anwendungsgebiet aus dem Jahr 2019 [8] ermittelte Prävalenzschätzung (0,36 %). Diese Schätzung wurde als Mittelwert des damaligen niedrigsten und höchsten Wertes (0,23 % und 0,5 %) aus mehreren Analysen von Routinedaten gesetzlicher Krankenkassen aus dem Erhebungszeitraum 2001 bis 2016 herangezogen.

Zur Ermittlung des besten Schätzwertes (0,372 %) zieht der pU den Versorgungsatlas-Bericht des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi) von Holstiege et al. [9] heran. Aus der Veröffentlichung geht hervor, dass die Datengrundlage die bundesweiten vertragsärztlichen Abrechnungsdaten gemäß § 295 SGB V der Jahre 2012 bis 2018 von gesetzlich Versicherten, die in diesem Zeitraum mindestens 1 Mal die vertragsärztliche Versorgung in Anspruch genommen haben, darstellt. Die Prävalenz wurde dabei als prozentualer Anteil erkrankter Patientinnen und Patienten an der Gesamtpopulation der in Deutschland ansässigen GKV-Versicherten in Querschnittsanalysen für jedes Untersuchungsjahr ermittelt (n = 72 318 540 im Jahr 2018). Demnach wurden 268 880 prävalente Betroffene mit Colitis ulcerosa mit nachfolgendem Aufgreifkriterium für das Jahr 2018 identifiziert:

- in mindestens 2 Quartalen (M2Q) eine mit dem Zusatzkennzeichen „gesichert“ verschlüsselte Diagnose K51.- (Colitis ulcerosa) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (ICD-10-GM)

Dies entspricht einem Anteil von 0,372 %.

Als Obergrenze zieht der pU die von ihm beauftragte Kassendatenanalyse der Gesundheitsforen Leipzig GmbH (GFL) heran. Datenbasis für die Analyse ist die Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung (DADB), die pseudonymisierte Abrechnungsinformationen von 14 Krankenkassen mit insgesamt etwa 3 Millionen GKV-Versicherten in einem Zeitraum von 2012 bis 2019 enthält. Der Analysezeitraum für die vorliegende Auswertung waren laut pU die Berichtsjahre 2014 bis 2019, mit einem Vorbeobachtungszeitraum von jeweils 2 Jahren vor dem Analysefenster. Dabei wurden nach Angaben des pU alle Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die im Vorbeobachtungs- und Analysezeitraum voll beobachtbar waren und nicht verstorben sind. Zur Ermittlung der Prävalenz der Colitis ulcerosa für die gewählte Stichprobe des Jahres 2019 (n = 2 831 295) in Höhe von 0,461 % wurde folgendes Kriterium herangezogen:

- mindestens 1 stationäre oder mindestens 2 gesicherte ambulante Diagnosen in unterschiedlichen Quartalen mit dem Code ICD-10 K51.- (Colitis ulcerosa) im Bezugsjahr 2019

Die Definition soll laut pU sicherstellen, dass ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einer eindeutigen, gesicherten Colitis ulcerosa-Diagnose in die Analyse eingehen und diene der Minimierung von Fehlern durch Fehldiagnosen und Fehlkodierungen im ambulanten Bereich.

Der pU weist darauf hin, dass der so ermittelte Prävalenzwert die aktuellste Schätzung darstelle, jedoch deutlich über den Wert anderer Analysen aus den letzten Jahren liege und daher als potenziell überschätzt angesehen werde ohne dies zu begründen.

Der pU überträgt die Spanne von 0,36 % bis 0,461 % sowie den Anteil von 0,372 % (bester Schätzwert) auf die Gesamtzahl GKV-Versicherter im Jahr 2020 von 73 357 859 gemäß Angaben der Gesundheitsberichterstattung des Bundes [10] und berechnet somit eine Spanne von 264 088 bis 305 169 bzw. eine Anzahl von 272 891 Patientinnen und Patienten mit Colitis ulcerosa in der GKV.

Schritt 2: Anteil erwachsener Patientinnen und Patienten

Analog zum Vorgehen des pU im Dossier zu Tofacitinib [8] und in Ermangelung belastbarer Daten nimmt der pU an, dass sich die Prävalenz der Colitis ulcerosa nicht wesentlich zwischen Kindern und Jugendlichen einerseits und Erwachsenen andererseits unterscheidet. Folglich setzt der pU als Untergrenze den Anteil Erwachsener an der deutschen Gesamtbevölkerung, berechnet auf Grundlage der Daten der Gesundheitsberichterstattung des Bundes aus dem Jahr 2020 [11] mit 83,51 % an.

Für die Obergrenze zieht der pU die Kassendatenanalyse der GFL heran. Über Aufschlüsselung der prävalenten Fälle nach Altersklassen ermittelt der pU nach eigenen Angaben für das Berichtsjahr 2019 einen Anteil von 98,45 % der Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren. Dieser Anteil unterliege laut pU jedoch Unsicherheiten sowohl aufgrund methodischer Limitationen (stark limitierte Stichprobengröße insbesondere bei den Altersklassen < 18 Jahren mit lediglich $n = 183$ Patientinnen und Patienten) sowie klinischer Gründe (begrenzter Beobachtungszeitraum, komplexe Differentialdiagnostik und eine möglicherweise verzögerte Diagnosestellung [12,13]). Folglich könne der ermittelte Anteil erwachsener Patientinnen und Patienten eine Überschätzung darstellen, auch da die pädiatrische Inzidenz und Prävalenz der Colitis ulcerosa in Deutschland zu den höchsten weltweit gehörten [14].

Den – nach Einschätzung des pU – besten Schätzwert (90,98 %) berechnet der pU als Mittelwert aus den Anteilen der Ober- und Untergrenze.

Der pU überträgt die Anteilsspanne von 83,51 % bis 98,45 % sowie den Anteil von 90,98 % (bester Schätzwert) auf die Patientenzahl aus Schritt 1 und berechnet so eine Spanne von 220 540 bis 300 439 bzw. eine Anzahl von 248 276 erwachsene Patientinnen und Patienten mit Colitis ulcerosa in der GKV.

Schritt 3: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die mit Biologika oder dem JAK-Inhibitor Tofacitinib behandelt werden

Der pU verwendet als Untergrenze die im oben genannten Dossier zu Tofacitinib [8] verwendete Angabe im vergleichbaren Schritt (6,12 %). Dieser wurde als Mittelwert aus Angaben von 2 GKV-Routinedatenanalysen verwendet.

Zur Ermittlung des besten Schätzwertes (8,8 %) zieht der pU erneut den Versorgungsatlas-Bericht des Zi [9] heran. Auf Basis von bundesweiten krankenkassenübergreifenden Arzneiverordnungsdaten gemäß § 300 Absatz 2 SGB V der Jahre 2012 bis 2018 ermittelten Holstiege et al. für das Jahr 2018 eine Anzahl von 88 Verordnungen pro 1000 Patientinnen und Patienten mit Colitis ulcerosa, entsprechend einer Verordnungsprävalenz von 8,8 %, mit folgenden Biologika:

- Adalimumab (L04AB04)
- Golimumab (L04AC07)
- Infliximab (L04AB02)
- Ustekinumab (L04AC05)
- Vedolizumab (L04AA33).

Schließlich entnimmt er der bereits in Schritt 1 beschriebenen Kassendatenanalyse der GFL einen Anteil von 11,09 % an erwachsenen Patientinnen und Patienten, die mit Biologika oder dem JAK-Inhibitor Tofacitinib behandelt wurden. Nach Angaben des pU bildeten die Abrechnungsdaten aus den Berichtsjahren 2013 bis 2019 die Grundlage zur Selektion. Dabei wurden Diagnoseschlüssel, klassifiziert nach ICD-10-GM sowie verordnete Arzneimittel, selektiert nach anatomisch-therapeutisch-chemischen(ATC)-Codes, untersucht.

Der pU überträgt die Anteilsspanne von 6,12 % bis 11,09 % sowie den Anteil von 8,8 % (bester Schätzwert) auf die Patientenzahl aus Schritt 2 und berechnet so eine Spanne von 13 497 bis 33 319 bzw. eine Anzahl von 21 848 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Colitis ulcerosa, die laut pU mit Biologika oder dem JAK-Inhibitor Tofacitinib behandelt werden.

Schritt 4: Ermittlung der Zielpopulationen für Fragestellung 1 und 2

Zur Ermittlung der Zielpopulationen für Fragestellung 1 und 2 zieht der pU die in Schritt 3 ermittelte Anzahl von Patientinnen und Patienten, die mit Biologika oder dem JAK-Inhibitor Tofacitinib behandelt werden, heran und teilt diese gemäß Vortherapie auf die jeweiligen Fragestellungen auf. Einerseits auf Patientinnen und Patienten, die zuvor noch nicht mit Biologika oder dem JAK-Inhibitor Tofacitinib behandelt wurden (Fragestellung 1) und andererseits auf jene, die bereits therapiefähig gegenüber mindestens 1 weiteren Option (Biologika oder dem JAK-Inhibitor Tofacitinib) sind (Fragestellung 2).

Für die jeweiligen Anteile zieht der pU 2 Quellen heran:

Zum einen die im Dossier zu Tofacitinib [8] verwendeten Anteile in Höhe von 66 % für Fragestellung 1 und 34 % für Fragestellung 2 aus einer GKV-Routinedatenanalyse [8]. Herangezogen wurden dabei alle im Betrachtungsjahr mit Biologikum behandelten Patientinnen und Patienten. Der Anteil jener mit erstmaliger Behandlung mit einem Biologikum wurde für die Bestimmung der Zielpopulation für Fragestellung 1 (66 %) und der Anteil jener, die vorher mit mindestens 1 anderen Biologikum behandelt wurden, als Anteil für Fragestellung 2 (34 %) bestimmt.

Zum anderen aus der für das vorliegende Verfahren beauftragte Analyse der GFL mit Anteilen von 58 % für Fragestellung 1 und 42 % für Fragestellung 2. Somit ergeben sich Spannen von 58 % bis 66 % für Fragestellung 1 sowie 34 % bis 42 % für Fragestellung 2. Zudem errechnet der pU die Mittelwerte dieser Anteile für die jeweiligen Fragestellungen und verwendet diese als jeweiligen besten Schätzwert (Fragestellung 1: 62 %; Fragestellung 2: 38 %).

Der pU überträgt die Anteilswerte auf die Spanne der Patientenzahl aus Schritt 3 und berechnet somit

- eine Anzahl von 13 546 mit einer Spanne von 8908 bis 19 325 Patientinnen und Patienten für Fragestellung 1 und
- eine Anzahl von 8302 mit einer Spanne von 4589 bis 13 994 Patientinnen und Patienten für Fragestellung 2.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Die vom pU angegebenen Untergrenzen sind für Fragestellung 1 unsicher und für Fragestellung 2 plausibel. Die Obergrenzen aller Herleitungsschritte sind nicht bewertbar, da sie ausschließlich auf Angaben aus der Kassendatenanalyse der GFL beruhen. Zu dieser legt der pU keine Quelle vor. Folglich sind die Angaben zu der jeweiligen Obergrenze der Fragestellungen 1 und 2 nicht bewertbar und die jeweiligen Mittelwerte (berechnet aus der Ober- und Untergrenze) in den Schritten 2 und 4 mit Unsicherheit behaftet.

Zusätzlich ergeben sich folgende Unsicherheiten für die Untergrenze als auch für den laut pU besten Schätzer in den folgenden Herleitungsschritten:

Zu Schritt 2: Anteil erwachsener Patientinnen und Patienten

Wie in der Nutzenbewertung zum Verfahren von Tofacitinib [15] beschrieben, ging aus der vom damaligen pU in Auftrag gegebenen Routinedatenanalyse eine deutlich höhere Prävalenz bei Betroffenen im Alter > 20 im Vergleich zu jenen im Alter von ≤ 19 Jahren hervor. Daher führt die Übertragung eines Anteils der Erwachsenen an der deutschen Gesamtbevölkerung (vom pU herangezogene Untergrenze: 83,51 %) auf die in Schritt 1 ermittelte Patientenzahl mit Colitis ulcerosa zu einer potenziellen Unterschätzung.

Zu Schritt 3: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die mit Biologika oder dem JAK-Inhibitor Tofacitinib behandelt werden

Die Anteile der Untergrenze und des laut pU besten Schätzers umfassen ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einer Therapie mit Biologika und entsprechen damit der Anpassung der Population in Fragestellung 2 (siehe Abschnitt 3.1.3).

Zu Schritt 4: Ermittlung der Zielpopulationen für Fragestellung 1 und 2

Die aus dem Dossier im Verfahren zu Tofacitinib herangezogenen Anteile aus einer vom damaligen pU in Auftrag gegebenen GKV-Routinedatenanalyse berücksichtigen ausschließlich Patientinnen und Patienten, die im Betrachtungsjahr ein Biologikum erhalten haben (sowohl erstmalig als auch als Wechsler). Aufgrund dieser Operationalisierung bleiben diejenigen Patientinnen und Patienten für die Fragestellung 1 unberücksichtigt, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, jedoch (noch) nicht auf Biologikum umgestellt wurden.

Es ist nicht nachvollziehbar, dass der pU für Fragestellung 1 in seiner Berechnung den Anteilswert von 66 % auf die Untergrenze der Anzahl aus Schritt 3 und den Anteilswert von 58 % auf die entsprechende Obergrenze überträgt. Die umgekehrte Vorgehensweise hätte eine breitere Spanne der für Fragestellung 1 resultierenden Anzahl zur Folge und würde eine Unsicherheit besser abbilden.

Die vom pU aus der Routinedatenanalyse der GFL herangezogenen Anteile 58 % für Fragestellung 1 und 42 % für Fragestellung 2 sind nicht bewertbar.

Insgesamt ist somit die vom pU angegebene Spanne für Fragestellung 1 in der Untergrenze unsicher und in der Obergrenze nicht bewertbar. Die vom pU angegebene Spanne für Fragestellung 2 ist in der Untergrenze plausibel und in der Obergrenze nicht bewertbar.

Einordnung in bisherige Verfahren

Im Vergleich zum Verfahren zu Tofacitinib im selben Anwendungsgebiet aus dem Jahr 2019 [15] liegen die Anzahlen der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für beide Fragestellungen sowohl in den Unter- als auch in den Obergrenzen im vorliegenden Dossier höher (Patientenzahlen im Dossier des vorherigen Verfahrens: 3542 bis 16 484 Patientinnen und Patienten [Fragestellung 1]; 1825 bis 8492 Patientinnen und Patienten [Fragestellung 2]). Die vom damaligen pU vorgelegte GKV-Zielpopulation wurde insgesamt als mit Unsicherheit behaftet bewertet.

Die Abweichungen liegen insbesondere darin begründet, dass die in Schritt 3 verwendeten Anteilswerte (6,12 % bis 11,09 %) im Vergleich höher liegen als im vergleichbaren Schritt im Verfahren zu Tofacitinib (3,9 % bis 8,35 %) [15]. Dabei bildet die jetzige Untergrenze (6,12 %) den Mittelwert aus der damaligen Spanne ab. Die jetzige Obergrenze (11,09 %) ist wie oben beschrieben nicht bewertbar.

Vor diesem Hintergrund und aufgrund der nicht bewertbaren zentralen Quelle der Analyse sind die Angaben im Beschluss zu Tofacitinib [16] zu beiden Fragestellungen den aktuellen Angaben vorzuziehen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Ausgehend von der im Versorgungsatlas-Bericht des Zi [9] ermittelten Prävalenz im Jahr 2018 von 372 pro 100 000 Einwohner sowie einer angenommenen durchschnittlichen jährlichen Steigerungsrate von 3,6 % prognostiziert der pU steigende Prävalenzwerte bis zum Jahr 2026. Gleichzeitig macht er darauf aufmerksam, dass die Entwicklung der Prävalenz aufgrund von Veränderungen der allgemeinen Bevölkerungsentwicklung, des demographischen Wandels oder veränderter Diagnostik und Behandlung von den Prognosen abweichen können. So zeigten beispielsweise die im Versorgungsatlas-Bericht ermittelten Prävalenzwerte für die beiden aktuellsten Berichtsjahre 2017 und 2018 jährliche Steigerungsrate, die mit ca. 2,0 % bzw. 2,5 % jeweils deutlich unter dem langjährigen Durchschnittswert von 3,6 % liegen, was eine beginnende Abschwächung des Anstiegs der Prävalenz andeuten könnte.

Im Gegensatz dazu geht der pU auf Basis einer prospektiven, populationsbasierten Studie aus Deutschland [17] von einer annähernd konstant bleibenden jährlichen Inzidenzrate von etwa 3,9 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner 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 folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien für Ozanimod 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).

In der vorliegenden Bewertung werden ausschließlich die Angaben zu den Folgejahren dargestellt und bewertet.

Zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch und zu den Kosten von Infliximab und Vedolizumab macht der pU jeweils Angaben für gemäß den Fachinformationen [18-21] mögliche intravenöse (i. v.) oder subkutane (s. c.) Verabreichung.

Gemäß den Fachinformationen von Adalimumab, Ustekinumab und Vedolizumab (i. v.) [20,22,23] kann bei Patientinnen und Patienten, bei denen ein Wirkverlust eintritt, eine Erhöhung der Dosierung bzw. der Dosisfrequenz (Dosisescalation) vorgenommen werden. Unter Berücksichtigung dessen ergeben sich höhere Verbräuche sowie Kosten, die als Obergrenze angesetzt werden können.

3.2.1 Behandlungsdauer

Da in den Fachinformationen von Ozanimod [7] sowie den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapien [18-25] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist.

3.2.2 Verbrauch

Die Verbräuche von Infliximab (i. v.) und Golimumab richten sich gemäß den Fachinformationen [19,24] nach dem Körpergewicht der Patientinnen und Patienten. Zur Berechnung des Verbrauches legt der pU das durchschnittliche Körpergewicht von Erwachsenen von 77 kg gemäß Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [26] zugrunde. Dies ist nachvollziehbar.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Ozanimod und den anderen Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.11.2021 wieder.

Die vom pU für Adalimumab und Infliximab (i. v. und s. c.) angegebenen Arzneimittelkosten sind wegen der nicht berücksichtigten Rabatte auf Basis des Festbetrags überschätzt.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt für Tofacitinib, Adalimumab, Golimumab und Infliximab diverse EBM-Ziffern für die Testung auf das Vorliegen einer Hepatitis-B-Virus-Infektion an. Die Testungen sind gemäß den Angaben in den Fachinformationen [18,19,22,24,25] jedoch lediglich zu Beginn der Therapie zu erfolgen.

Für Infliximab und Vedolizumab fallen gemäß Fachinformationen [18-21] ebenfalls regelmäßige Hautkrebsuntersuchungen (EBM-Ziffer 01745) 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 EBM-Ziffer: 01510 ausgeschlossen.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Ozanimod Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 23 495,42 €. Die Jahrestherapiekosten bestehen aus Arzneimittelkosten. Diese sind plausibel.

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

Die Jahrestherapiekosten von Adalimumab beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Arzneimittelkosten sind wegen der nicht berücksichtigten Rabatte auf Basis des Festbetrags überschätzt. Unter Berücksichtigung der gemäß Fachinformation möglichen Dosisescalation (siehe Abschnitt 3.2) ergeben sich höhere Arzneimittelkosten, die als Obergrenze angesetzt werden können. Der pU veranschlagt Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die sich nicht alle aus der Fachinformation ergeben.

Die Jahrestherapiekosten von Infliximab (s. c. sowie i. v.) beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten sind wegen der nicht berücksichtigten Rabatte auf Basis des Festbetrags überschätzt. Der pU veranschlagt Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die sich nicht alle aus der Fachinformation ergeben. Gleichzeitig fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die er nicht berücksichtigt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

Die Jahrestherapiekosten von Golimumab beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Diese sind trotz veranschlagter Kosten für zusätzlich

notwendige GKV-Leistungen, die sich nicht alle aus der Fachinformation ergeben, in der Größenordnung plausibel.

Die Jahrestherapiekosten von Vedolizumab beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe. Diese sind unter Berücksichtigung der vom pU angesetzten Verbräuche in der Größenordnung plausibel. Unter Berücksichtigung der gemäß Fachinformation möglichen Dosisescalation (siehe Abschnitt 3.2) ergeben sich höhere Jahrestherapiekosten, die als Obergrenze angesetzt werden können.

Die Jahrestherapiekosten von Tofacitinib beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Diese sind trotz veranschlagter Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die sich nicht alle aus der Fachinformation ergeben, in der Größenordnung plausibel.

Die Jahrestherapiekosten von Ustekinumab beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Diese sind unter Berücksichtigung der vom pU angesetzten Verbräuche plausibel. Unter Berücksichtigung der gemäß Fachinformation möglichen Dosisescalation (siehe Abschnitt 3.2) ergeben sich höhere Jahrestherapiekosten, die als Obergrenze angesetzt werden können.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU weist darauf hin, dass Ozanimod in der vorliegenden Indikation noch nicht auf dem deutschen Markt verfügbar ist. Da noch keine konkreten Verordnungsdaten vorlägen, sei eine quantitative Aussage zu den Versorgungsanteilen schwierig.

Der pU führt die in Abschnitt 4.3 der Fachinformation von Ozanimod [7] genannten Gegenanzeigen auf. Von einem gehäuften Auftreten von Unverträglichkeiten gegenüber dem Wirkstoff oder den in den Kontraindikationen beschriebenen Therapiesituationen ist laut pU zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht auszugehen, sodass durch diese Kontraindikationen keine relevante Einschränkung der Anwendungshäufigkeit zu erwarten sei.

Aufgrund der niedrigen Abbruchraten, die der pU zum Teil aus der pivotalen Studie TRUE NORTH entnimmt, sei dieser Aspekt zur Prognose der Versorgungsanteile von Ozanimod vernachlässigbar.

Auf Grundlage der Wirksamkeit der Therapie mit Ozanimod bei gleichzeitig gutem Sicherheitsprofil, einfachem Einnahmeschema und der oralen Applikationsform sei keine Einschränkung der Anwendung von Ozanimod aufgrund von Patientenpräferenzen zu erwarten.

Der pU weist darauf hin, dass Ozanimod ein oral einzunehmender Wirkstoff mit einfachem Einnahmeschema ist und weder für die Initiierung noch im weiteren Verlauf der Behandlung eine stationäre Aufnahme der Patientinnen und Patienten erforderlich ist. Somit sei davon auszugehen, dass Ozanimod überwiegend im ambulanten Bereich eingesetzt wird.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Ozanimod – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa ^b			
1	Patientinnen und Patienten, 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	Zusatznutzen nicht belegt
2	Patientinnen und Patienten, 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) ^c	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Es wird davon ausgegangen, dass Ozanimod 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 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: Tumornekrosefaktor</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
Ozanimod	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).	13 497–21 848 ^b	Die Anzahl der Patientinnen und Patienten für Fragestellung 1 ist in der Untergrenze unsicher, da unklar ist, ob sich die gegenläufigen Effekte ausgleichen und in der Obergrenze nicht bewertbar, da die verwendete Quelle nicht vorgelegt wurde und die Angaben somit nicht nachprüfbar sind.
	Davon diejenigen, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation aufweisen (Fragestellung 1)	8908–19 325	Die Anzahl der Patientinnen und Patienten für Fragestellung 2 ist in der Untergrenze plausibel und in der Obergrenze nicht bewertbar, da die verwendete Quelle nicht vorgelegt wurde und die Angaben somit nicht nachprüfbar sind.
	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)	4589–13 994	
<p>a. Angabe des pU b. Eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNF-α: Tumornekrosefaktor-alpha</p>			

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						
Ozanimod	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	23 495,42	0	0	23 495,42	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel.

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
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Adalimumab	erwachsene Patientinnen und Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einer konventionellen Therapie oder einem	12 428,65	208,78	0	12 637,43	Die Arzneimittelkosten sind wegen der nicht berücksichtigten Rabatte auf Basis des Festbetrags überschätzt. Unter Berücksichtigung der gemäß Fachinformation möglichen Dosisescalation ergeben sich höhere Arzneimittelkosten, die als Obergrenze angesetzt werden können. Der pU veranschlagt Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die sich nicht alle aus der Fachinformation ergeben.
Infliximab	Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben	16 897,53 ^b – 18 140,30 ^c	180,64 ^b – 549,39 ^c	0 ^b –461,50 ^c	17 078,17 ^b – 19 151,19 ^c	Die Arzneimittelkosten sind wegen der nicht berücksichtigten Rabatte auf Basis des Festbetrags überschätzt. Der pU veranschlagt Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die sich nicht alle aus der Fachinformation ergeben. Gleichzeitig fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die er nicht berücksichtigt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Golimumab		11 283,61	208,78	0	11 492,39	Die Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.

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
Wedolizumab		15 467,03 ^b – 15 528,31 ^c	74,24 ^b –442,99 ^c	0 ^b –461,50 ^c	15 541,27 ^b – 16 432,80 ^c	Die Jahrestherapiekosten sind unter Berücksichtigung der vom pU angesetzten Verbräuche in der Größenordnung plausibel. Unter Berücksichtigung der gemäß Fachinformation möglichen Dosisescalation ergeben sich höhere Jahrestherapiekosten, die als Obergrenze angesetzt werden können.
Tofacitinib		12 565,79	180,64	0	12 746,43	Die Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
Ustekinumab		21 431,80	102,38	0	21 534,18	Die Jahrestherapiekosten sind unter Berücksichtigung der vom pU angesetzten Verbräuche plausibel. Unter Berücksichtigung der gemäß Fachinformation möglichen Dosisescalation ergeben sich höhere Jahrestherapiekosten, die als Obergrenze angesetzt werden können.
<p>a. Angaben des pU b. bei subkutaner Gabe gemäß Fachinformation [18,21] c. bei intravenöser Gabe gemäß Fachinformation [19,20] 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.

„Voraussetzung für eine fachgerechte Anwendung ist die Beachtung der zugelassenen Indikation, der Gegenanzeigen, der Warnhinweise, der Vorsichtsmaßnahmen, der Nebenwirkungen und der Wechselwirkungen gemäß der Fachinformation von Ozanimod (Zeposia®).“

Die nachfolgenden Angaben beziehen sich auf das hier zu bewertende Anwendungsgebiet.

Anwendungsgebiet

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

Dosierung und Art der Anwendung

Die empfohlene Dosierung beträgt 0,92 mg Ozanimod einmal täglich, die Kapseln können zu einer Mahlzeit oder unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden. Zur Abschwächung des Ausmaßes der Herzfrequenzverringerung besteht für die Therapieeinleitung ein Dosissteigerungsschema an den Tagen 1 bis 7, das im Detail in Abschnitt 3.4 des Nutzendossiers beschrieben ist.

Gegenanzeigen

In den folgenden Fällen sollte Ozanimod nicht angewendet werden:

- *Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile*
- *Immunschwäche*
- *Patienten, die in den letzten sechs Monaten einen Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, einen Schlaganfall, eine transitorische ischämische Attacke, eine dekompensierte Herzinsuffizienz mit erforderlicher stationärer Behandlung oder eine Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA)-Klasse III/IV hatten*
- *Patienten mit anamnestisch bekanntem oder aktuell vorliegendem atrioventrikulärem Block (AV-Block) 2. Grades, Typ II, oder AV-Block 3. Grades oder Sick-Sinus-Syndrom, es sei denn, der Patient trägt einen funktionierenden Herzschrittmacher*
- *Schwere aktive Infektionen, aktive chronische Infektionen wie Hepatitis und Tuberkulose*

- *Aktive maligne Erkrankungen*
- *Schwere Leberfunktionseinschränkung (Child-Pugh-Klasse C)*
- *Anwendung während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden*

Überdosierung

Patienten mit einer Überdosierung von Ozanimod sind auf Anzeichen und Symptome von Bradykardie zu überwachen, wobei dies auch eine Überwachung über Nacht einschließen kann. Regelmäßige Messungen der Herzfrequenz und des Blutdrucks sind erforderlich und es sollten EKGs durchgeführt werden. Der durch Ozanimod induzierte Herzfrequenzabfall kann durch parenterale Gabe von Atropin oder Isoprenalin rückgängig gemacht werden.

Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Die Behandlung ist unter Aufsicht eines Arztes zu beginnen, der Erfahrung in der Behandlung von CU besitzt.

Vor Einleitung der Ozanimod-Therapie ist bei allen Patienten ein EKG durchzuführen, um etwaige Vorerkrankungen des Herzens festzustellen.

Darüber hinaus enthält die Fachinformation keine weiteren Anforderungen an die Diagnostik und die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals.

Bedingungen für das Inverkehrbringen

Bei Ozanimod (Zeposia®) handelt es sich um ein Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels

Der European Public Assessment Report (EPAR) von Ozanimod (Zeposia®) enthält im Anhang gemäß Art. 127a die nachfolgenden Angaben.

Allen Ärzten, die beabsichtigen, Ozanimod zu verschreiben, muss ein Informationspaket für Ärzte zur Verfügung gestellt werden, das Folgendes enthält:

- *Informationen darüber, wo sie die neueste Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels finden;*
- *Checkliste für Ärzte;*

- *Leitfaden für Patienten/Betreuer;*
- *Schwangerschaftsspezifische Patientenerinnerungskarte.*

Weitere Details zu den Informations- und Schulungsunterlagen finden sich in Abschnitt 3.4.

Informationen zum EU-Risk-Management-Plan

Aus der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans und den im EPAR enthaltenen Angaben ergeben sich Maßnahmen zur Risikominimierung für die folgenden potenziellen Risiken:

- *Wichtige identifizierte Risiken:*
 - *Schwerwiegende opportunistische Infektionen einschließlich progressiver multifokaler Leukenzephalopathie*
- *Wichtige potenzielle Risiken:*
 - *Symptomatische Bradykardie*
 - *Schwere Leberfunktionseinschränkung*
 - *Makulaödem*
 - *Maligne Erkrankungen*
 - *Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom*
 - *Embryofetale Toxizität bei exponierten schwangeren Frauen*
 - *Thromboembolische Ereignisse*
 - *Risiko eines Darmkarzinoms*
- *Fehlende Informationen:*
 - *Langfristige kardiovaskuläre Auswirkungen*
 - *Auswirkungen nach Absetzen des Arzneimittels*
 - *Anwendung bei Patienten > 55 Jahre*

Die hier genannten Risiken werden durch die üblichen Pharmakovigilanzmaßnahmen sowie durch Beschreibung der Risiken in der Fachinformation adressiert.

Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gegenwärtig sind keine von der Fachinformation oder dem EPAR abweichenden weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Ozanimod bekannt.

Bekannte Abweichungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.“

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 Ozanimod (Neues Anwendungsgebiet: Colitis Ulcerosa, vorbehandelte Patienten): zweckmäßige Vergleichstherapie. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/774/#zweckmaessige-vergleichstherapie>].
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-348 [unveröffentlicht]. 2021.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Beratungsanforderung 2021-B-148-z (2021-B-348), Ozanimod zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis Ulcerosa [unveröffentlicht]. 2021.
6. Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens G et al. Ozanimod as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2021; 385(14): 1280-1291. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2033617>.
7. Bristol-Myers Squibb. Zeposia Hartkapseln (Ozanimod). 2020.
8. Pfizer Pharma. Tofacitinib (XELJANZ); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2018 [Zugriff: 16.01.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/380/#dossier>.
9. Holstiege J, Klimke K, Akmatov MK et al. Bundesweite Verordnungstrends biologischer Arzneimittel bei häufigen Autoimmunerkrankungen, 2012 bis 2018; Versorgungsatlas-Bericht Nr. 21/03 [online]. 2021 [Zugriff: 07.05.2021]. URL: <https://doi.org/10.20364/VA-21.03>.
10. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (Anzahl), Jahr 2020 [online]. 2020 [Zugriff: 27.07.2021]. URL: <https://www.gbe-bund.de>.
11. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Bevölkerung im Jahresdurchschnitt (Grundlage Zensus 2011), Jahr 2020 [online]. 2021 [Zugriff: 27.07.2021]. URL: <https://www.gbe-bund.de>.

12. Buderus S, Scholz D, Behrens R et al. Inflammatory bowel disease in pediatric patients: Characteristics of newly diagnosed patients from the CEDATA-GPGE Registry. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112(8): 121-127. <https://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2015.0121>.
13. Timmer A, Behrens R, Buderus S et al. Childhood onset inflammatory bowel disease: predictors of delayed diagnosis from the CEDATA German-language pediatric inflammatory bowel disease registry. *J Pediatr* 2011; 158(3): 467-473.e2. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.09.014>.
14. Wittig R, Albers L, Koletzko S et al. Pediatric Chronic Inflammatory Bowel Disease in a German Statutory Health INSURANCE-Incidence Rates From 2009 to 2012. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2019; 68(2): 244-250. <https://dx.doi.org/10.1097/mpg.0000000000002162>.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tofacitinib (Colitis ulcerosa) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2018 [Zugriff: 10.12.2018]. URL: https://www.iqwig.de/download/A18-52_Tofacitinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
16. 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: 07.02.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3678/2019-02-21_AM-RL-XII_Tofacitinib_D-374_BAnz.pdf.
17. Ott C, Obermeier F, Thieler S et al. The incidence of inflammatory bowel disease in a rural region of Southern Germany: a prospective population-based study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20(9): 917-923. <https://dx.doi.org/10.1097/MEG.0b013e3282f97b33>.
18. Celltrion Healthcare Hungary. Remsima 120 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Remsima 120 mg Injektionslösung im Fertigpen (Infliximab). 2019.
19. MSD Sharp & Dohme. Remicade 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Infliximab). 1999.
20. Takeda. Entyvio 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Vedolizumab). 2014.
21. Takeda. Entyvio 108 mg Injektionslösung (Vedolizumab). 2014.
22. AbbVie Deutschland. Humira 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze / Humira 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen (Adalimumab). 2003.
23. Janssen-Cilag International. Stelara 45 mg Injektionslösung / STELARA 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Ustekinumab). 2009.
24. MSD Sharp & Dohme. Simponi 50 mg Injektionslösung Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze (Golimumab). 2009.

25. Pfizer Pharma. Xeljanz 5 mg/ 10 mg Filmtabletten (Tofacitinib). 2017.
26. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 31.08.2021]. 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
ozanimod OR RP-C1063

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

Suchstrategie
ozanimod* OR rpc1063 OR rpc-1063

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

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

Suchstrategie
ozanimod OR rpc1063 OR rpc-1063 OR rpc 1063

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, C. F.	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?