



Zusammenfassende Dokumentation

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

Upadacitinib

Vom 16. Februar 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	16
4.	Verfahrensablauf	16
5.	Beschluss	18
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	26
B.	Bewertungsverfahren.....	31
1.	Bewertungsgrundlagen	31
2.	Bewertungsentscheidung	31
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	32
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	33
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	37
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	38
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	38
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	40
5.1	Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG.....	40
5.2	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	61
5.3	Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH.....	71
5.4	Stellungnahme der Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG	80
5.5	Stellungnahme der Galapagos Biopharma Germany GmbH.....	95

5.6	Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GMBH.....	115
5.7	Stellungnahme der Dr. Falk Pharma GmbH.....	120
5.8	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und Kompetenznetz Darmerkrankungen.....	127
5.9	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ).....	147
5.10	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	168
D.	Anlagen	173
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	173
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	188

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Upadacitinib (Rinvoq) wurde am 1. Februar 2020 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 18. März 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf Verlegung des Zeitpunktes für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens für Upadacitinib in dem Anwendungsgebiet mittelschwere bis schwere aktive Colitis ulcerosa nach § 35a Abs. 5b SGB V gestellt. In seiner Sitzung am 6. Januar 2022 hat der G-BA dem Antrag auf Verlegung des maßgeblichen Zeitpunktes gemäß § 35a Abs. 5b SGB V stattgegeben. Die Nutzenbewertung von Upadacitinib in dem Anwendungsgebiet mittelschwere bis schwere aktive Colitis ulcerosa beginnt zeitgleich mit der Nutzenbewertung von Upadacitinib in dem Anwendungsgebiet aktive nicht röntgenologische axiale Spondyloarthritis, spätestens innerhalb von vier Wochen

nach Zulassung des Anwendungsgebietes aktive nicht röntgenologische axiale Spondyloarthritis gemäß 5. Kapitel § 8 Nr. 2 VerfO, spätestens sechs Monate nach dem ersten maßgeblichen Zeitpunkt (4 Wochen nach Zulassung des Anwendungsgebietes mittelschwere bis schwere aktive Colitis ulcerosa).

Am 22. Juli 2022 hat Upadacitinib die Zulassungserweiterung für das Anwendungsgebiet mittelschwere bis schwere aktive Colitis ulcerosa erhalten. Die Zulassungserweiterung für das Anwendungsgebiet aktive nicht röntgenologische axiale Spondyloarthritis erfolgte am 27. Juli 2022. Die Zulassungserweiterungen werden als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 24. August 2022 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Upadacitinib mit dem neuen Anwendungsgebiet „mittelschwere bis schwere aktive Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 2022 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

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

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Upadacitinib (Rinvoq) gemäß Fachinformation

Rinvoq wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.02.2023):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Upadacitinib:

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Upadacitinib:

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

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

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

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

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

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

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

Des Weiteren liegen im Anwendungsgebiet Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Wirkstoffen nach § 35a SGB V zur Behandlung der Colitis ulcerosa vor. Für den Wirkstoff Vedolizumab der Beschluss vom 8. Januar 2015, für den Wirkstoff Tofacitinib der Beschluss vom 21. Februar 2019, für den Wirkstoff Filgotinib der Beschluss vom 19 Mai 2022 und für den Wirkstoff Ozanimod der Beschluss vom 16. Juni 2022.

Zudem liegt ein Beschluss zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI (Off-Label-Use) - 6-Mercaptopurin zur Immunsuppression in der Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (Beschluss vom 21.10.2021) vor.

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

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

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

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

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

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

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

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

a) Nach Versagen einer konventionellen Therapie stehen drei TNF- α -Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) zur Verfügung, deren Wirksamkeit und Verträglichkeit von den geltenden Leitlinien gleichermaßen unterstützt wird. Eine Über- bzw. Unterlegenheit eines bestimmten TNF- α -Antagonisten konnte nicht identifiziert werden. Die Anwendung von TNF- α -Antagonisten setzt entsprechend ihrer Zulassung voraus, dass die Patientinnen und Patienten auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und 6-Mercaptopurin oder Azathioprin, unzureichend angesprochen oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben. Das Anwendungsgebiet des Integrin-Inhibitors Vedolizumab sowie des monoklonalen Antikörpers gegen Interleukin 12/13 Ustekinumab setzt voraus, dass die Patientinnen und Patienten entweder auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.

Diese Therapieoptionen werden gemäß Leitlinie gleichermaßen für Patientinnen und Patienten, welche auf eine konventionelle Therapie unzureichend ansprechen oder diese nicht vertragen empfohlen. Eine Priorisierung einzelner Biologika ist derzeit, aufgrund fehlender umfangreicher Head-to-Head Vergleiche, nicht gegeben, so dass gemäß aktueller Empfehlungen die TNF-alpha-Inhibitoren Infliximab, Adalimumab, Golimumab sowie Vedolizumab oder Ustekinumab gleichermaßen zweckmäßige Therapiealternativen in der Therapiesituation nach Versagen einer konventionellen Therapie darstellen. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse sowie unter Berücksichtigung des deutschen Versorgungsstandards werden die Wirkstoffe Tofacitinib, Filgotinib und Ozanimod für die Patientenpopulation a) im vorliegenden Beschluss nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

b) Nach Versagen auf eine vorhergehende Therapie mit einem Biologikum ist die Evidenz insgesamt schwach und die vorhandene Evidenz erlaubt keine Priorisierung innerhalb der in Frage kommenden Wirkstoffe. Hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit wurden keine evidenzgesicherten Angaben dazu gefunden, dass einer der in der zweckmäßigen Vergleichstherapie genannten Wirkstoffe regelhaft bei Patienten mit einer mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa, die bereits auf ein

Biologikum versagt haben, vorzuziehen ist. In dieser Therapielinie wird ein Wechsel der Wirkstoffklasse oder ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse als zweckmäßig angesehen.

Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse sowie unter Berücksichtigung des deutschen Versorgungsstandards werden die Wirkstoffe Filgotinib und Ozanimod für die Patientenpopulation b) im vorliegenden Beschluss nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Somit umfasst die zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Patientenpopulation die TNF-alpha-Inhibitoren Infliximab, Adalimumab, Golimumab sowie Vedolizumab oder Ustekinumab oder Tofacitinib. Dabei sind jedoch der Zulassungsstatus und die Vortherapie(n) zu berücksichtigen. Die infrage kommenden Wirkstoffe sind in der Therapiesituation nach Versagen der Therapie mit einem Biologikum gleichermaßen zweckmäßige Therapiealternativen.

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

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Upadacitinib wie folgt bewertet:

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für 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 aufweisen, liegen keine direkt vergleichenden Studien von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Der pharmazeutische Unternehmer legt daher einen adjustierten indirekten Vergleich mit Ustekinumab über den Brückenkompator Placebo vor. Für Upadacitinib zieht er die Studien U-ACHIEVE und U-ACCOMPLISH und für Ustekinumab die Studie UNIFI heran.

Bei den Studien U-ACHIEVE und U-ACCOMPLISH handelt es sich jeweils um doppelblinde RCTs zum Vergleich von Upadacitinib in verschiedenen Dosierungen mit Placebo, in die erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa eingeschlossen wurden, welche auf eine konventionelle oder biologische Therapie nicht oder nicht adäquat

ansprechen oder eine entsprechende Intoleranz aufwiesen, eingeschlossen wurden. Die Studie U-ACHIEVE umfasst eine maximal 16-wöchige Induktionsphase sowie eine 52-wöchige Erhaltungsphase für Patientinnen und Patienten, die nach 8 Wochen ein klinisches Ansprechen gezeigt hatten. Patientinnen und Patienten der Studie U-ACCOMPLISH wechselten nach der 8-wöchigen Induktionsphase bei klinischem Ansprechen ebenfalls in die Erhaltungsphase der Studie U-ACHIEVE.

Bei der Studie UNIFI handelt es sich um eine doppelblinde RCT zum Vergleich von Ustekinumab mit Placebo bei Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa, welche auf eine konventionelle oder biologische Therapie nicht oder nicht adäquat ansprechen oder eine entsprechende Intoleranz aufwiesen. Die Studie teilt sich in eine 8-wöchige Induktionsphase und eine 44-wöchige Erhaltungsphase.

Das zu bewertende Anwendungsgebiet teilt sich je nach Vorbehandlung in die Patientenpopulationen a (konventionell vorbehandelte Patientinnen und Patienten) und b (mit Biologika vorbehandelte Patientinnen und Patienten), für die der pharmazeutische Unternehmer jedoch keine separaten Auswertungen nach Vorbehandlung vorlegt. Unabhängig von der fehlenden separaten Betrachtung der beiden Patientenpopulationen zeigen die vom pharmazeutischen Unternehmer für den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien keine hinreichende Ähnlichkeit. Für die Studien U-ACHIEVE bzw. U-ACCOMPLISH gibt es größere Einschränkungen bei der Vor- und Begleittherapie der Colitis ulcerosa mit Immunsuppressiva im Vergleich zu der Studie UNIFI. Zu Baseline der Erhaltungsphase der Studie UNIFI wurden ca. 27 % der Patientinnen und Patienten mit Immunsuppressiva behandelt, wohingegen in der Erhaltungsphase der Studie U-ACHIEVE nur 0,4 % der Patientinnen und Patienten eine solche Therapie erhielten. Zudem verbleiben Unsicherheiten, inwieweit sich die Patienten hinsichtlich der durch den Mayo-Score abgebildeten Krankheitsschwere unterscheiden. Es ergeben sich Hinweise, dass in die Studie U-Achieve mehr Patienten mit einer höheren Krankheitsschwere eingeschlossen wurden. Das Bestehen relevanter Unterschiede zwischen den Studienpopulationen zeigt sich ebenfalls in den vorgelegten Ergebnissen der jeweiligen Brückenkomparatorarmen. So sind über mehrere Endpunkte hinweg konsistent deutlich höhere Ansprechraten in dem Placeboarm der Studie UNIFI verglichen mit dem Placeboarm der Studie U-ACHIEVE zu beobachten.

Der vorgelegte indirekte Vergleich wird daher als nicht geeignet eingeschätzt, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Es liegen somit keine für die Nutzenbewertung von Upadacitinib relevanten Daten vor.

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

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

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

In Ermangelung direkt vergleichender Daten legt der pharmazeutische Unternehmer einen adjustierten indirekten Vergleich mit Ustekinumab über den Brückenkomparator Placebo vor. Für Upadacitinib zieht er die Studien U-ACHIEVE und U-ACCOMPLISH und für Ustekinumab die Studie UNIFI heran.

Unabhängig von der fehlenden separaten Betrachtung der beiden Patientenpopulationen a (konventionell vorbehandelte Patientinnen und Patienten) und b (mit Biologika vorbehandelte Patientinnen und Patienten), zeigen die vom pharmazeutischen Unternehmer für den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien keine hinreichende Ähnlichkeit. Für die Studien U-ACHIEVE bzw. U-ACCOMPLISH gibt es größere Einschränkungen bei der Vor- und Begleittherapie der Colitis ulcerosa mit Immunsuppressiva im Vergleich zu der Studie UNIFI. Es ergeben sich zudem Hinweise, dass in die Studie U-Achieve mehr Patienten mit einer höheren Krankheitschwere eingeschlossen wurden. Das Bestehen relevanter Unterschiede zwischen den Studienpopulationen zeigt sich ebenfalls in den vorgelegten Ergebnissen der jeweiligen Brückenkomparatorarmen.

Der vorgelegte indirekte Vergleich wird daher als nicht geeignet eingeschätzt, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Es liegen somit keine für die Nutzenbewertung von Upadacitinib relevanten Daten vor, so dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

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

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

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

Auch die damals im Verfahren zu Tofacitinib vorgelegte GKV-Zielpopulation war mit Unsicherheiten behaftet. Trotz der Unsicherheiten werden die Zahlen aus dem Tofacitinib-Verfahren als weniger unsicher als die vom pharmazeutischen Unternehmer im vorliegenden Verfahren.

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

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Rinvoq (Wirkstoff: Upadacitinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 16. November 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Upadacitinib sollte durch in der Therapie mit Colitis ulcerosa erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungs- und Informationsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den durch Upadacitinib bedingten möglichen Nebenwirkungen, insbesondere zu schweren und opportunistischen Infektionen einschließlich TB und Herpes Zoster, sowie für Geburtsfehler (Risiko während der Schwangerschaft), MACE und VTE.

Die Wirkstoffklasse der Januskinase-Inhibitoren (JAK) befindet sich derzeit in einem Risikobewertungsverfahren durch das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) der European Medicines Agency (EMA)², welches noch nicht durch eine Entscheidung der Europäischen Kommission abgeschlossen wurde. Die Aufnahme neuer Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen in die Fachinformation ist zu erwarten. Diese sind dann entsprechend zu beachten.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2023).

Behandlungsdauer:

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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Upadacitinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a)				
Adalimumab	kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1

² https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/rinvoq-epar-product-information-approved-chmp-23-january-2023-pending-endorsement-european_en.pdf

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Golimumab	kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
Infliximab	kontinuierlich, alle 56 Tage	6,5	1	6,5
Ustekinumab	kontinuierlich, alle 84 Tage	4,3	1	4,3
Vedolizumab	kontinuierlich, alle 14 Tage	26,1	1	26,1

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

Verbrauch:

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

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

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Upadacitinib	15 mg	15 mg	15 mg	365,0	365 x 15 mg
	30 mg	30 mg	30 mg	365,0	365 x 30 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a					
Adalimumab	40 mg	40 mg	40 mg	26,1	26,1 x 40 mg
Golimumab	50 mg	50 mg	50 mg	13,0	13,0 x 50 mg
Infliximab	385 mg	5 mg / kg KG	4 x 100 mg	6,5	26 x 100 mg
Ustekinumab	90 mg	90 mg	1 x 90 mg	4,3	4,3 x 90 mg
Vedolizumab	108 mg	108 mg	1 x 108 mg	26,1	26,1 x 108 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Upadacitinib	15 mg	15 mg	15 mg	365,0	365 x 15 mg
	30 mg	30 mg	30 mg	365,0	365 x 30 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation b					
Adalimumab	40 mg	40 mg	40 mg	26,1	26,1 x 40 mg
Golimumab	50 mg	50 mg	50 mg	13,0	13,0 x 50 mg
Infliximab	385 mg	5 mg / kg KG	4 x 100 mg	6,5	26 x 100 mg
Tofacitinib	5 mg	10 mg	2 x 5 mg	365	730 x 5 mg

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Ustekinumab	90 mg	90 mg	1 x 90 mg	4,3	4,3 x 90 mg
Vedolizumab	108 mg	108 mg	1 x 108 mg	26,1	26,1 x 108 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern ein Festbetrag vorliegt, wird dieser der Kostenberechnung zugrunde gelegt.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekena-bgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Upadacitinib 15 mg	90 RET	3 714,49 €	2,00 €	149,18 €	3 563,31 €
Oder					
Upadacitinib 30 mg	90 RET	4 741,13 €	2,00 €	191,05 €	4 548,08 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Adalimumab 40 mg ⁴	6 ILO	2 859,17 €	2,00 €	228,57 €	2 628,60 €
Golimumab 50 mg ⁴	3 ILO	2 605,92 €	2,00 €	0,00 €	2 603,60 €
Infliximab 100 mg ⁴	5 PIK	3 490,53 €	2,00 €	280,08 €	3 208,45 €
Tofacitinib 5 mg	182 FTA	2 982,07 €	2,00 €	119,30 €	2 860,77 €
Ustekinumab 90 mg	1 IFE	5 446,71 €	2,00 €	527,61 €	4 917,10 €
Vedolizumab 108 mg	6 ILO	3 769,65 €	2,00 €	363,42 €	3 404,23 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, IFE = Injektionslösung in einer Fertigspritze, ILO = Injektionslösung, PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates; RET = Retard-Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2023

⁴ Festbetrag

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

Die für das Screening auf eine Tuberkulose-Infektion regelhaft anfallenden zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen fallen gleichermaßen für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an, so dass auf eine Darstellung verzichtet wird.

Vor der Anwendung von Upadacitinib oder den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Adalimumab, Golimumab, Infliximab und Tofacitinib) ist auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Upadacitinib Adalimumab Golimumab Infliximab Tofacitinib	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ⁵	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32817) ⁶	1	89,50 €	89,50 €

Sonstige GKV-Leistungen:

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

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des

⁵ Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv

⁶ Abrechnung der GOP 32817 zur Diagnostik einer HBV-Reaktivierung oder vor, während, zum Abschluss oder nach Abbruch einer spezifischen antiviralen Therapie.

maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Upadacitinib eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der Gemeinsame Bundesausschuss alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. Juni 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 24. August 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 2 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Upadacitinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 25. August 2022 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Upadacitinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. November 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Dezember 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Dezember 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Januar 2023 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. Februar 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Februar 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	28. Juni 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. Januar 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Januar 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	18. Januar 2023 1. Februar 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Februar 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Februar 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. Februar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

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

Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa, vorbehandelt)

Vom 16. Februar 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Februar 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. Februar 2023 (BAnz AT 27.03.2023 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Upadacitinib gemäß dem Beschluss vom 17. Februar 2022 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Upadacitinib

Beschluss vom: 16. Februar 2023

In Kraft getreten am: 16. Februar 2023

BAnz AT 13.04.2023 B1

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. Juli 2022):

Rinvoq wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. Februar 2023):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁷

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

Es wurden keine geeigneten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

Erläuterungen:

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

⁷ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-91) sofern nicht anders indiziert.

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

Es wurden keine geeigneten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

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

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

ca. 3 500 -16 500 Patientinnen und Patienten

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

ca. 1 800 – 8 500 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Rinvoq (Wirkstoff: Upadacitinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 16. November 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Upadacitinib sollte durch in der Therapie mit Colitis ulcerosa erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungs- und Informationsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den durch Upadacitinib bedingten möglichen Nebenwirkungen, insbesondere zu schweren und opportunistischen Infektionen, einschließlich TB und Herpes Zoster, sowie für Geburtsfehler (Risiko während der Schwangerschaft), MACE und VTE.

Bei Patientinnen und Patienten, die bis Woche 16 keine Anzeichen für einen therapeutischen Nutzen zeigen, sollte Upadacitinib abgesetzt werden.

Die Wirkstoffklasse der Januskinase-Inhibitoren (JAK) befindet sich derzeit in einem Risikobewertungsverfahren durch das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) der European Medicines Agency (EMA)⁸, welches noch nicht durch eine Entscheidung der Europäischen Kommission abgeschlossen wurde. Die Aufnahme neuer Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen in die Fachinformation ist zu erwarten. Diese sind dann entsprechend zu beachten.

⁸ https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/rinvoq-epar-product-information-approved-chmp-23-january-2023-pending-endorsement-european_en.pdf

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Upadacitinib	14 451,20 € - 18 444,99 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	106,40 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab	11 434,41 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	106,40 €
Golimumab	11 283,65 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	106,40 €
Infliximab	16 683,94 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	106,40 €
Ustekinumab	21 143,53 €
Vedolizumab	14 808,40 €

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Upadacitinib	14 451,20 € - 18 444,99 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	106,40 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab	11 434,41 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	106,40 €
Golimumab	11 283,65 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	106,40 €
Infliximab	16 683,94 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	106,40 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Tofacitinib	11 474,52 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	106,40 €
Ustekinumab	21 143,53 €
Vedolizumab	14 808,40 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2023)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie Patientenpopulation a) und b)					
Infliximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	6,5	650 €

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Upadacitinib eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Upadacitinib für die Behandlung der Colitis ulcerosa eingesetzt werden können:

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

Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

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

Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. Februar 2023 in Kraft.

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

Berlin, den 16. Februar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 16. Februar 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Februar 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. Februar 2023 (BAnz AT 27.03.2023 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Upadacitinib gemäß dem Beschluss vom 17. Februar 2022 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Upadacitinib

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. Juli 2022):

Rinvoq wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. Februar 2023):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– Ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Vedolizumab oder Ustekinumab
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Es wurden keine geeigneten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

Erläuterungen:

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

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

Es wurden keine geeigneten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

Erläuterungen:

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

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

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

ca. 3 500 bis 16 500 Patientinnen und Patienten

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

ca. 1 800 bis 8 500 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Rinvoq (Wirkstoff: Upadacitinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 16. November 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Upadacitinib sollte durch in der Therapie mit Colitis ulcerosa erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-91), sofern nicht anders indiziert.



Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungs- und Informationsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den durch Upadacitinib bedingten möglichen Nebenwirkungen, insbesondere zu schweren und opportunistischen Infektionen, einschließlich TB und Herpes Zoster, sowie für Geburtsfehler (Risiko während der Schwangerschaft), MACE und VTE.

Bei Patientinnen und Patienten, die bis Woche 16 keine Anzeichen für einen therapeutischen Nutzen zeigen, sollte Upadacitinib abgesetzt werden.

Die Wirkstoffklasse der Januskinase-Inhibitoren (JAK) befindet sich derzeit in einem Risikobewertungsverfahren durch das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) der European Medicines Agency (EMA)², welches noch nicht durch eine Entscheidung der Europäischen Kommission abgeschlossen wurde. Die Aufnahme neuer Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen in die Fachinformation ist zu erwarten. Diese sind dann entsprechend zu beachten.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin beziehungsweise Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Upadacitinib	14 451,20 € – 18 444,99 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	106,40 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab	11 434,41 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	106,40 €
Golimumab	11 283,65 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	106,40 €
Infliximab	16 683,94 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	106,40 €
Ustekinumab	21 143,53 €
Vedolizumab	14 808,40 €

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin beziehungsweise Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Upadacitinib	14 451,20 € – 18 444,99 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	106,40 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab	11 434,41 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	106,40 €
Golimumab	11 283,65 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	106,40 €
Infliximab	16 683,94 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	106,40 €
Tofacitinib	11 474,52 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	106,40 €
Ustekinumab	21 143,53 €
Vedolizumab	14 808,40 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Februar 2023)

² https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/rinvoq-epar-product-information-approved-chmp-23-january-2023-pending-endorsement-european_en.pdf



Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin beziehungsweise Patient/Jahr	Kosten/ Patientin beziehungsweise Patient/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie Patientenpopulation a) und b)					
Infliximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	6,5	650 €

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Upadacitinib eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Upadacitinib für die Behandlung der Colitis ulcerosa eingesetzt werden können:

- a) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit aufweisen
Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.
- b) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit aufweisen
Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. Februar 2023 in Kraft.

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

Berlin, den 16. Februar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hec ken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 24. August 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Upadacitinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Dezember 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa, vorbehandelt) - Gr



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa, vorbehandelt)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Upadacitinib
- **Handelsname:** Rinvoq
- **Therapeutisches Gebiet:** Colitis ulcerosa (Krankheiten des Verdauungssystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.09.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.12.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.12.2022
- **Beschlussfassung:** Mitte Februar 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Unterlage nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-09-01-D-848)

Modul 1

(PDF 791,46 kB)

Modul 2

(PDF 1,00 MB)

Modul 3

(PDF 1,48 MB)

Modul 4

(PDF 6,07 MB)

Unterlage nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO

(PDF 2,04 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 2,17 MB)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa, vorbehandelt) - GBA
Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Upadacitinib (Rinvoq)

Rinvoq wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Upadacitinib:

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Upadacitinib:

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

Stand der Information: Juni 2022

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

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.12.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 627,66 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.12.2022
 - Mündliche Anhörung: 09.01.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 02.01.2023 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

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

Word

(Word 57,50 kB)

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.12.2022** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Upadacitinib - 2022-09-01-D-848*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung am 09.01.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.01.2023 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Februar 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa, vorbehandelt) - Gr
Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.02.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.02.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.02.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.09.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.09.2022 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 9. Januar 2023 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Upadacitinib**

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	21.12.2022
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	13.12.2022
Janssen-Cilag GmbH	16.12.2022
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG	19.12.2022
Galapagos Biopharma Germany GmbH	20.12.2022
MSD SHARP & DOHME GMBH	20.12.2022
Dr. Falk Pharma GmbH	21.12.2022
Prof. Dr. Bokemeyer, Prof. Dr. Siegmund, DGVS und Kompetenznetz Darmerkrankungen	21.12.2022
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	22.12.2022
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.12.2022

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Frau Dr. Claes	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Hammer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Sternberg	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. Kliemt	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Frau Reifschneider	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Hohmann	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Janssen-Cilag GmbH						
Herr Dr. Borghorst	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Heck	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG						
Herr Dr. Cavlar	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Kudernatsch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Galapagos Biopharma Germany GmbH						
Herr Poker	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Helf	ja	ja	nein	nein	nein	ja
MSD SHARP & DOHME GMBH						

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Frau Yearley	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. Zeier	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Dr. Falk Pharma GmbH						
Frau Heidenblut	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Dietz	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Prof. Dr. Bokemeyer, Prof. Dr. Siegmund, DGVS und Kompetenznetz Darmerkrankungen						
Herr Prof. Dr. Bokemeyer	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Frau Prof. Dr. Siegmund	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)						
Herr Prof. Dr. Rascher	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Herr Dr. Rosien	nein	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	21. Dezember 2022
Stellungnahme zu	Upadacitinib/Rinvoq Vorgangsnummer 2022-09-01-D-848
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zu der am 1. Dezember 2022 veröffentlichten Nutzenbewertung nach §35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Upadacitinib (Rinvoq®).</p> <p>Die Nutzenbewertung des IQWiG bezieht sich auf das folgende Anwendungsgebiet: Upadacitinib ist zugelassen zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>Der G-BA hat folgende Subpopulationen und zweckmäßige Vergleichstherapien (ZVT) für das Indikationsgebiet festgelegt:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation aufweisen:<ul style="list-style-type: none">- ein TNF-α-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Vedolizumab oder Ustekinumab2. Erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF-α-	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen</p> <ul style="list-style-type: none">- ein Wechsel der Therapie auf Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder einen TNF-α-Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab), jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n).	
<p>Patientinnen und Patienten profitieren erheblich von einer Behandlung unter Upadacitinib gegenüber Ustekinumab</p> <p>Die mittelschwere bis schwere Colitis ulcerosa (CU) gehört zu den chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und ist eine chronische, idiopathische Entzündung der Mukosa des Gastrointestinaltrakts. Die Erkrankung führt zu einem enormen Leidensdruck bei den Patientinnen und Patienten. Eine starke körperliche Belastung stellen insbesondere die häufigen krampfartigen Bauchschmerzen und der imperative Stuhldrang und rektale Blutungen, als Leitsymptome der Erkrankung, dar (1). Verursacht durch die chronische mukosale Entzündung treten oft Fieber und eine enorme Abgeschlagenheit auf, was die Patientinnen und Patienten massiv einschränkt.</p> <p>Insbesondere aufgrund des jungen Diagnosealters, der prägenden Leitsymptome und des kontinuierlichen Wiederaufflammens der Hauptsymptomatik nach Phasen der Remission geht die Erkrankung mit dramatischen physischen und psychischen Belastungen für betroffene</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patientinnen und Patienten einher (2-4). Dies hat eine extreme Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patientinnen und Patienten zur Folge, die zu enormen Schwierigkeiten im sozialen Umfeld führt (1, 3, 4). Ein normaler Alltag ist kaum möglich. Die Hälfte der Patientinnen und Patienten berichten über eine sehr geringe Lebensqualität, Fatigue, starke Beeinträchtigung der Arbeitsfähigkeit und psychosoziale Konsequenzen, v. a. soziale Isolation, Angstzustände und Depressionen (5).</p> <p>Mit aktuell verfügbaren Therapieoptionen erreicht nur ein geringer Anteil der Patientinnen und Patienten die Therapieziele der klinischen Remission und der Mukosaheilung (6-8). Auf Grund dessen besteht nach wie vor ein hoher Bedarf an therapeutischen Möglichkeiten zur effektiven und sicheren Behandlung dieser Patientinnen und Patienten. Ein umfangreiches Studienprogramm zur Sicherheit und Wirksamkeit von Upadacitinib in der CU zeigt ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil von Upadacitinib. Die im Nutzendossier dargestellten Daten aus einem adjustierten indirekten Vergleich gegenüber Ustekinumab zeigen erhebliche, statistisch signifikante Vorteile von Upadacitinib gegenüber Ustekinumab. Doppelt so viele Patientinnen und Patienten erreichen unter Upadacitinib nahezu alle klinischen und patientenrelevanten Endpunkte wie beispielsweise eine klinische Remission, eine Mukosaheilung oder eine deutliche Reduktion der Stuhlfrequenz oder der rektalen Blutungsrate im Vergleich zu Ustekinumab. Diese Vorteile zeigen sich sowohl bereits nach der Induktionsphase, als auch nach der Erhaltungsphase. Diese starken Effekte belegen die schnelle und langanhaltende Wirksamkeit von Upadacitinib gegenüber Ustekinumab. Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer CU ist mit Upadacitinib ein selektiver JAK-Inhibitor verfügbar, mit dem eine langfristige Kontrolle der Krankheitsaktivität und eine</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mukosaheilung erreicht werden kann. Aufgrund seiner überlegenen Wirksamkeit gegenüber Ustekinumab und eines günstigen Nutzen-Risiko-Profiles bietet Upadacitinib einen erheblichen Mehrwert für die Behandlung von Patienten mit CU.</p> <p>Die Stellungnahme von AbbVie bezieht sich auf die folgenden Sachverhalte:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen für die gesamte Zielpopulation von Upadacitinib auf Basis eines indirekten Vergleichs2. Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation3. Beachtung der Rabatte auf Basis des Festbetrags in den Therapiekosten4. Berücksichtigung der Darstellung einer Kostenspanne5. Zusätzliche GKV-Kosten6. Arzneimittelkosten Ustekinumab	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.7; I.13 - I.15	<p>Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen für die gesamte Zielpopulation von Upadacitinib auf Basis eines indirekten Vergleichs</p> <p>Zu dem im Dossier vorgelegten indirekten Vergleich merkt das IQWiG an, dass eine Darstellung der gesamten Zielpopulation für Upadacitinib, und keine separate Auswertung nach Art der Vorbehandlung erfolgt. Es wird kommentiert, dass keine hinreichenden Informationen dazu vorgelegt seien, inwieweit sich die Darstellung der Gesamtpopulation zur Beantwortung der einzelnen Fragestellungen eignet. Des Weiteren wird kritisiert, dass die für den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien keine hinreichende Ähnlichkeit aufweisen. Dies wird zum einen damit begründet, dass Patientinnen und Patienten mit unterschiedlicher Krankheitsschwere in die Erhaltungsstudien eingeschlossen wurden, und zum anderen mit aus Sicht vom IQWiG größeren Einschränkungen in den Upadacitinib Studien für eine Begleittherapie mit Immunsuppressiva. Insgesamt erachtet das IQWiG den vorgelegten adjustierten indirekten Vergleich als nicht geeignet an führt auf dieser Basis keine vollständige Bewertung der vorgelegten Ergebnisse durch. Demzufolge sieht das IQWiG den ZN als nicht belegt an.</p>	<p>Für 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 aufweisen, liegen keine direkt vergleichenden Studien von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Der pharmazeutische Unternehmer legt daher einen adjustierten indirekten Vergleich mit Ustekinumab über den Brückenkomparator Placebo vor. Für Upadacitinib zieht er die Studien U-ACHIEVE und U-ACCOMPLISH und für Ustekinumab die Studie UNIFI heran.</p> <p>Bei den Studien U-ACHIEVE und U-ACCOMPLISH handelt es sich jeweils um doppelblinde RCTs zum Vergleich von Upadacitinib in verschiedenen Dosierungen mit Placebo, in die erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa eingeschlossen wurden, welche auf eine konventionelle oder biologische Therapie nicht oder nicht adäquat ansprechen oder eine entsprechende Intoleranz aufwiesen, eingeschlossen wurden. Die Studie U-ACHIEVE umfasst eine maximal 16-wöchige Induktionsphase sowie eine 52-wöchige Erhaltungsphase für Patientinnen und Patienten, die nach 8 Wochen ein klinisches</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aus Sicht von AbbVie ist der im Dossier dargestellte indirekte Vergleich geeignet, um den Zusatznutzen von Upadacitinib zu bewerten und somit bewertungsrelevant. Entsprechend ist ein erheblicher Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber Ustekinumab abzuleiten. Dies wird nachfolgend begründet:</p> <p><i>Betrachtung der gesamten Zielpopulation</i></p> <p>Die Betrachtung der gesamten Zielpopulation ist in der vorliegenden Datenlage gerechtfertigt. Für den indirekten Vergleich gegenüber der zVT Ustekinumab lag AbbVie eine Publikation und ein ClinicalTrials.gov Eintrag vor (9, 10). In dieser Publikation wurden nicht für alle patientenrelevanten Endpunkte und für keine Endpunkte zur Verträglichkeit Ergebnisse getrennt nach der Vorbehandlung dargestellt. Entsprechend war im Rahmen des indirekten Vergleichs eine individuelle Betrachtung der Populationen getrennt nach der Vorbehandlung nicht möglich.</p> <p>Zudem unterscheiden sich diese beiden Populationen aus medizinischer Perspektive nicht wesentlich, so dass eine Betrachtung der gesamten Population in diesem Fall sachgerecht ist. Für beide Patientengruppen liegen keine Unterschiede im Krankheitsbild vor. Weiterhin liegt auch entsprechend der Leitlinie das gleiche Therapieziel für beide Patientenpopulationen zu Grunde. Dies bestätigt sich auch in der Auswahl der ZVT für beide</p>	<p>Ansprechen gezeigt hatten. Patientinnen und Patienten der Studie U-ACCOMPLISH wechselten nach der 8-wöchigen Induktionsphase bei klinischem Ansprechen ebenfalls in die Erhaltungsphase der Studie U-ACHIEVE.</p> <p>Bei der Studie UNIFI handelt es sich um eine doppelblinde RCT zum Vergleich von Ustekinumab mit Placebo bei Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa, welche auf eine konventionelle oder biologische Therapie nicht oder nicht adäquat ansprechen oder eine entsprechende Intoleranz aufwiesen. Die Studie teilt sich in eine 8-wöchige Induktionsphase und eine 44-wöchige Erhaltungsphase.</p> <p>Das zu bewertende Anwendungsgebiet teilt sich je nach Vorbehandlung in die Patientenpopulationen a (konventionell vorbehandelte Patientinnen und Patienten) und b (mit Biologika vorbehandelte Patientinnen und Patienten), für die der pharmazeutische Unternehmer jedoch keine separaten Auswertungen nach Vorbehandlung vorlegt. Unabhängig von der fehlenden separaten Betrachtung der beiden Patientenpopulationen zeigen die vom pharmazeutischen Unternehmer für den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien keine hinreichende Ähnlichkeit. Für die Studien U-ACHIEVE</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Populationen, die nahezu identisch sind und Ustekinumab für beide Fragestellungen als ZVT durch den G-BA definiert ist. Dies wird auch von den Studiendaten zu Upadacitinib unterstrichen (siehe deskriptive Subgruppenanalyse in Modul 4 (11)): Biologika-naive und Biologika-erfahrenere Patienten erreichen in der Erhaltungsphase der Therapie ein vergleichbares Ansprechen, unabhängig ihrer Vortherapie.</p> <p>Außerdem ist keine biologische Grundlage bekannt, warum Biologika-erfahrene Patientinnen oder Patienten anders auf die Therapie ansprechen als Biologika-naive Patientinnen oder Patienten.</p> <p>Aus diesen Gründen ist es sachgerecht, beide vom G-BA vorgegebenen Patientenpopulationen im Rahmen eines adjustierten indirekten Vergleichs zusammenzufassen und zu analysieren. Auf Grundlage des adjustierten indirekten Vergleichs ergibt sich somit ein erheblicher Zusatznutzen für Upadacitinib.</p> <p><i>Betrachtung der Krankheitsschwere in den vorliegenden Studien</i></p> <p>Die Studienpopulationen bezüglich der Krankheitsschwere zwischen den Erhaltungsstudien von Upadacitinib bzw. Ustekinumab sind aus Sicht von AbbVie hinreichend vergleichbar. Das IQWiG kommentiert, dass in der Upadacitinib Studie mehr Patientinnen und Patienten mit einer höhere Krankheitsschwere</p>	<p>bzw. U-ACCOMPLISH gibt es größere Einschränkungen bei der Vor- und Begleittherapie der Colitis ulcerosa mit Immunsuppressiva im Vergleich zu der Studie UNIFI. Zu Baseline der Erhaltungsphase der Studie UNIFI wurden ca. 27 % der Patientinnen und Patienten mit Immunsuppressiva behandelt, wohingegen in der Erhaltungsphase der Studie U-ACHIEVE nur 0,4 % der Patientinnen und Patienten eine solche Therapie erhielten. Zudem verbleiben Unsicherheiten, inwieweit sich die Patienten hinsichtlich der durch den Mayo-Score abgebildeten Krankheitsschwere unterscheiden. Es ergeben sich Hinweise, dass in die Studie U-Achieve mehr Patienten mit einer höheren Krankheitsschwere eingeschlossen wurden. Das Bestehen relevanter Unterschiede zwischen den Studienpopulationen zeigt sich ebenfalls in den vorgelegten Ergebnissen der jeweiligen Brückenkomparatorarmen. So sind über mehrere Endpunkte hinweg konsistent deutlich höhere Ansprechraten in dem Placeboarm der Studie UNIFI verglichen mit dem Placeboarm der Studie U-ACHIEVE zu beobachten.</p> <p>Der vorgelegte indirekte Vergleich wird daher als nicht geeignet eingeschätzt, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Es liegen somit keine für die Nutzenbewertung von Upadacitinib relevanten Daten vor.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>eingeschlossen wurden. Begründet wird dies mit einem unterschiedlichen hohen Anteil an Patientinnen und Patienten mit einem Baseline Cut-Off Full Mayo Scores von ≤ 9 in der Upadacitinib Studie im Vergleich zu dem Patientenanteil in der Ustekinumab Studie, wo der Cut-Off des Full Mayo Scores auf ≤ 10 festgelegt war. AbbVie reicht hiermit eine zusätzliche Auswertung der Studienpopulation der Upadacitinib Erhaltungsstudie mit einem Cut-Off des Full Mayo Score ≤ 10 und > 10 zu Baseline ein. Diese zeigt, dass der Anteil an Patientinnen und Patienten mit Full Mayo Score ≤ 10 von etwa 73 % in der Upadacitinib Studie hinreichend vergleichbar bzgl. der Krankheitsschwere der Patienten in der Ustekinumab Studie ist (87 % der Patientinnen und Patienten) (12). Dies belegt ebenfalls der Mittelwert des Full Mayo Scores zu Baseline, welcher für Upadacitinib etwa bei 9,3 (SD $\sim 1,4$) über die Studienarme hinweg, und bei Ustekinumab bei 8,9 (SD $\sim 1,6$) über die Studienarme hinweg liegt (9, 13). Diese nur geringfügigen Unterschiede bestätigen die hinreichende Ähnlichkeit der Studien und steht nicht im Widerspruch zu den zahlreichen erheblichen Vorteile von Upadacitinib.</p> <p>Es ist weiterhin anzumerken, dass trotz des leicht höheren Anteils an schwerer zu therapierenden Patienten in der Upadacitinib Studie doppelt so viele Patienten ein Ansprechen in verschiedenen patientenrelevanten Endpunkten zur Morbidität gegenüber</p>	<p>In der Gesamtschau ist damit für a) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit aufweisen und für b) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit aufweisen, ein Zusatznutzen für Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie jeweils nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ustekinumab erreichen, und demzufolge eine bessere Wirksamkeit von Upadacitinib vorliegt.</p> <p><i>Unterschiedliche Begleitmedikationen und unterschiedliche Ereignisraten in den Brückenkomparatoren</i></p> <p>Zusätzlich merkt das IQWiG an, dass zwischen den Studien zu Upadacitinib und Ustekinumab unterschiedliche immunmodulatorische Begleitmedikationen erlaubt waren und ein unterschiedlicher Prozentsatz der Patientinnen und Patienten mit diesen behandelt wurde. Während in der Upadacitinib-Erhaltungsstudie knapp 1% der Patientinnen und Patienten mit MTX als erlaubter immunmodulatorischer Begleitmedikation behandelt wurden, wurden in der Erhaltungsstudie von Ustekinumab knapp 28 % der Patientinnen und Patienten mit einer erlaubten, immunmodulatorischen Begleitmedikation mit MTX oder 6-Mercaptopurin oder Azathioprin behandelt (9, 13). Innerhalb der verschiedenen Studienarme pro Studie war die Verteilung jedoch gleich, sodass die Begleitmedikation auf jeweils beide Arme einer Studie gleichermaßen einwirkt.</p> <p>In der Nutzenbewertung wird kommentiert, dass eine unterschiedlich hohe Placeborate zwischen den Studien vorliegt. Da</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>das Design der Studien mit Ausnahme der Begleitmedikationen hinreichend ähnlich ist, kann ein Zusammenhang zwischen der Gabe der Begleitmedikation und den hohen Placeboraten in der Ustekinumab Studie nicht ausgeschlossen werden. Es ist daher anzunehmen, dass sich die von der Begleitmedikation ausgehenden Effekte in allen Behandlungsarmen, also auch dem Behandlungsarm mit Ustekinumab, wiederfinden und dieser Effekt durch den indirekten Vergleich adjustiert wurde. Insgesamt wird dadurch weder der indirekte Vergleich noch die deutlichen Vorteile von Upadacitinib in Frage gestellt. Dies gilt neben weiteren Wirksamkeitsendpunkten insbesondere für die vollständige Heilung der Mukosa, in der sich ein beträchtlicher Vorteil von Upadacitinib gegenüber Ustekinumab zeigt. Mit der Erreichung dieses langfristigen Therapieziels bei vielen Patientinnen und Patienten stellt Upadacitinib einen bedeutenden Fortschritt und eine Innovation in der bisherigen Therapielandschaft dar.</p> <p><u>Fazit:</u></p> <p>Der dargestellte indirekte Vergleich ist wie zuvor dargelegt adäquat durchgeführt und dementsprechend als bewertungsrelevant anzusehen. Bei der CU handelt es sich um eine stark belastende Erkrankung, die durch Symptome des imperativen und blutigen</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Stuhldrangs und den starken Schmerzen die Lebensqualität und den Alltag der Betroffenen stark einschränkt. Mit Upadacitinib konnten in dieser Indikation erstmals bisher nicht erreichte Verbesserungen in nahezu allen betrachteten Endpunkten gegenüber Ustekinumab erreicht werden. Auf Basis dieser starken Effekte, lässt sich für Upadacitinib gegenüber Ustekinumab ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen für die gesamte Zielpopulation ableiten.</p>	
S. II.7 – II.11	<p>Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation</p> <p>Das IQWiG erachtet die Herleitung der Prävalenz als rechnerisch nachvollziehbar. Es wird angemerkt, dass die angegebene Anzahl an Patientinnen und Patienten für die GKV-Zielpopulation insgesamt mit Unsicherheit behaftet, und die jeweiligen Untergrenzen der Population A und Population B tendenziell überschätzt sind.</p> <p>Fazit:</p> <p>AbbVie ist der Auffassung, dass die im Dossier dargestellten Angaben der GKV-Zielpopulation Berücksichtigung bei der Herleitung der Epidemiologie finden müssen. Diese werden im vorliegenden Dossier basierend auf den aktuellsten Kassenanalysen und damit der bestverfügbaren und aktuellsten Evidenz für die</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten der Zielpopulation in der GKV werden die Angaben aus dem Nutzenbewertungsverfahren zu Tofacitinib (Beschluss 21.02.2019) herangezogen.</p> <p>Auch die damals im Verfahren zu Tofacitinib vorgelegte GKV-Zielpopulation war mit Unsicherheiten behaftet. Trotz der Unsicherheiten werden die Zahlen aus dem Tofacitinib-Verfahren als weniger unsicher als die vom pharmazeutischen Unternehmer im vorliegenden Verfahren.</p> <p>Auf Basis der bisher eingereichten Unterlagen zur GKV-Zielpopulation, unter Berücksichtigung der aktuellsten Quellen, ist</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	jeweils einzelnen Schritte hergeleitet (14). Die rechnerisch nachvollziehbare Herleitung der GKV-Zielpopulation von 6.475 – 13.952 für Patientenpopulation 1 und 3.336 – 7.187 für Patientenpopulation 2 ist als relevant zu erachten. Da keine aktuelleren Daten zur Verfügung stehen, sollten diese Berücksichtigung bei der Herleitung der Epidemiologie finden.	davon auszugehen, dass sich die Anzahl der Patienten in beiden Patientenpopulation eher im oberen Bereich der Spanne bewegt.
S. II.16, II.17	<p>Darstellung der Kostenspannen</p> <p>Das IQWiG erachtet generell in dieser Indikation den jeweiligen Fachinformationen entsprechend, die Angaben zu einer Dosiserhöhung (Dosisescalation), und folglich zu den Kosten, die jeweils als Obergrenzen anzusetzen sind, als nachvollziehbar an (15, 16). Dies wird in aktuellen G-BA Beschlüssen nicht reflektiert (17, 18).</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Bei der Darstellung der Kosten stellt AbbVie die laut Fachinformation zugelassenen Dosierungen und die entsprechenden Kosten für mögliche Dosiserhöhungen bzw. Intervallverkürzungen in der Erhaltungstherapie der Wirkstoffe Adalimumab, Ustekinumab, Vedolizumab (i.v.), Golimumab und Tofacitinib dar.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>AbbVie ist der Auffassung, dass gemäß den Fachinformationen von Adalimumab, Golimumab, Tofacitinib, Ustekinumab und Vedolizumab (i. v.) eine Erhöhung der Dosierung bzw. Dosisfrequenz bei Eintreten eines Wirkverlust oder unzureichendem Ansprechen zu berücksichtigen ist (19-23). Dies steht im Einklang mit der deutschen DGVS-Leitlinie, welche betont, dass die remissionserhaltenden Therapien in einer optimalen Dosierung und in optimalen Dosierungsintervallen angewendet sollten (24). Entsprechend werden auch in der Versorgungsrealität die Dosierungen der Therapien regelhaft optimiert. Mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten erhalten die Therapie in einer erhöhten Dosierung bzw. verkürzten Dosierungsintervallen (25).</p> <p><u>Fazit:</u></p> <p>In der Gesamtschau sind bei den entsprechenden Wirkstoffen beide zugelassenen Dosierungen gleichermaßen therapierelevant, werden regelhaft eingesetzt und sollten dementsprechend bei der Kostendarstellung Berücksichtigung finden.</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. II.15 – II.17	<p>Beachtung der Abschläge auf Basis des Festbetrags in den Therapiekosten</p> <p>Das IQWiG verweist darauf, dass die Arzneimittelkosten für Adalimumab und Infliximab (i.v.) wegen der nicht berücksichtigten Rabatte auf Basis des Festbetrags überschätzt sind.</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Für Arzneimittel, für die ein Festbetrag auf Grund von § 35 SGB V festgesetzt ist, gelten nach § 130a Abs. 3 SGB V die Herstellerrabatte nach § 130a Abs. 1, 1a und 2 SGB V nicht. Die Abschläge nach § 130a Abs. 3b SGB V finden nur dann Anwendung, soweit mindestens zwei patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel mit unterschiedlichen Warenzeichen in Verkehr gebracht werden. Daher fallen Abschläge nach § 130a Abs. 3b SGB V für biotechnologische Original-Arzneimittel und sog. Biosimilars von vorneherein nicht an. Lediglich im Falle von sog. Bioidenticals (wirkstoffgleichen biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln) können Abschläge nach § 130a Abs. 3b SGB V ausnahmsweise anfallen. Darüber hinaus können die Abschläge nach § 130a Abs. 3b SGB V durch eine entsprechende Senkung des Listenpreises vermindert werden oder gelten nicht, sofern der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mindestens 30% niedriger ist als der gültige Festbetrag. Für alle Adalimumab- und Infliximab-Produkte im Markt gilt, dass entweder kein Herstellerrabatt gesetzlich vorgesehen ist oder dieser durch eine entsprechende Listenpreissenkung vermindert/abgelöst wurde. Damit fallen aktuell keine Herstellerrabatte für Adalimumab und Infliximab an. Sie sind daher bei der Kostenberechnung nicht zu berücksichtigen.</p> <p><u>Fazit:</u> Es liegt aus Sicht von AbbVie keine Überschätzung der Arzneimittelkosten für Adalimumab und Infliximab vor.</p>	
S. II.14	<p>Darstellung der Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen</p> <p>Das IQWiG kommentiert, dass für Upadacitinib gemäß Fachinformation Kosten für das durchzuführende Screening auf eine virale Hepatitis und Kosten für die Überwachung einer möglichen Reaktivierung anfallen, die nicht veranschlagt werden.</p> <p><u>Anmerkung:</u> Gemäß der Fachinformation zu Upadacitinib fällt die Testung auf eine HBV-Infektion bei betroffenen Patientinnen und Patienten regelhaft einmalig vor Behandlungsbeginn an (26). Dies wurde</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bereits in vorherigen Beschlüssen des G-BA zu Upadacitinib reflektiert (27, 28). Des Weiteren wird angemerkt, dass das Screening auf eine vorliegende HBV-Infektion ebenfalls vor dem Behandlungsbeginn der Wirkstoffe Adalimumab, Infliximab, Golimumab und Tofacitinib anfällt (19, 22, 23, 29).</p> <p>Fazit:</p> <p>Die zusätzlichen GKV-Kosten für das Screening einer vorliegenden HBV-Infektion fallen einmalig vor Behandlungsbeginn für die Wirkstoffe Upadacitinib, Adalimumab, Infliximab, Golimumab und Tofacitinib an, und sind dementsprechend beim Betrachten der Kosten der Erhaltungstherapie nicht zu berücksichtigen.</p>	
S. II.15; II.17	<p>Arzneimittelkosten Ustekinumab</p> <p>Das IQWiG weist darauf hin, dass die Angaben der Arzneimittelkosten für Ustekinumab unterschätzt sind.</p> <p>Fazit:</p> <p>AbbVie stimmt zu, dass die Angaben der Arzneimittelkosten für Ustekinumab in Tabelle 3-17 des Moduls 3 auf Grund eines Übertragungsfehlers unterschätzt sind. Die Jahrestherapiekosten</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	von Ustekinumab beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten und diese liegen bei 22.089,83 – 33.391,61 €.	

Literaturverzeichnis

1. Ghosh S., Mitchell R. Impact of inflammatory bowel disease on quality of life: Results of the European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations (EFCCA) patient survey. *J Crohns Colitis*. 2007;1(1):10-20.
2. Armuzzi A., Liguori G. Quality of life in patients with moderate to severe ulcerative colitis and the impact of treatment: A narrative review. *Dig Liver Dis*. 2021;53(7):803-8.
3. O'Hagan P., Limdi J., Akbar A., Tucknott S., Kahol D. N. Ulcerative colitis: understanding the impact of ulcerative colitis on everyday life and exploring the unmet needs of patients. *Curr Med Res Opin*. 2021;37(11):1901-11.
4. Raine T., Bonovas S., Burisch J., Kucharzik T., Adamina M., Annese V., et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2022;16(1):2-17.
5. Williet N., Sarter H., Gower-Rousseau C., Adrianjafy C., Olympie A., Buisson A., et al. Patient-reported Outcomes in a French Nationwide Survey of Inflammatory Bowel Disease Patients. *J Crohns Colitis*. 2017;11(2):165-74.
6. Feagan B. G., Rutgeerts P., Sands B. E., Hanauer S., Colombel J. F., Sandborn W. J., et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013;369(8):699-710.
7. Hanauer S., Sandborn W. J., Colombel J. F., Vermeire S., Petersson J., Kligys K., et al. Rapid Changes in Laboratory Parameters and Early Response to Adalimumab: A Pooled Analysis From Patients With Ulcerative Colitis in Two Clinical Trials. *J Crohns Colitis*. 2019;13(9):1227-33.
8. Rutgeerts P., Sandborn W. J., Feagan B. G., Reinisch W., Olson A., Johanns J., et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005;353(23):2462-76.
9. Sands B. E., Sandborn W. J., Panaccione R., O'Brien C. D., Zhang H., Johanns J., et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2019;381(13):1201-14.
10. ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ustekinumab Induction and Maintenance Therapy in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis (UNIFI). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02407236>. [Zugriffsdatum: 13.12.2022]
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Upadacitinib - Modul 4A - Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben. 2022. Verfügbar unter: <https://www.g->

[ba.de/downloads/92-975-6027/2022_08_24_Modul4A_Upadacitinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6027/2022_08_24_Modul4A_Upadacitinib.pdf).

[Zugriffsdatum: 13.12.2022]

12. AbbVie Inc. Zusatzauswertung Cut-Off Full Mayo Score zu Baseline. Stand 2022.
13. AbbVie Inc. Clinical Study Report - U-ACHIEVE (M14-234) - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo- Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Upadacitinib (ABT-494) for Induction and Maintenance Therapy in Subjects with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis - Substudy 3: Phase 3 Maintenance. 2021.
14. Müller S Khalid M, Patel H, Wilke T, Dittmar A. P662 A retrospective claims analysis on the prevalence and incidence of ulcerative colitis in Germany and the frequency of advanced therapy use. Journal of Crohn's and Colitis. 2021.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Filgotinib (Colitis ulcerosa) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5564/2021-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Filgotinib_D-743.pdf. [Zugriffsdatum: 15.12.2022]
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Ozanimod (Colitis ulcerosa) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5352/2021-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Ozanimod_D-769.pdf. [Zugriffsdatum: 15.12.2022]
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ozanimod (Neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5463/2022-06-16_AM-RL-XII_Ozanimod_D-769_BAnz.pdf. [Zugriffsdatum: 15.12.2022]
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Filgotinib (neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5432/2022-05-19_AM-RL-XII_Filgotinib_D-743_BAnz.pdf. [Zugriffsdatum: 15.12.2022]
19. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation für Humira® 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Stand: April 2021.
20. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation für STELARA® 45 mg Injektionslösung STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: November 2022.
21. Takeda Fachinformation für ENTYVIO® 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: Januar 2022.

22. Janssen Biologics B.V. Fachinformation für Simponi® 50 mg Injektionslösung in vorgefülltem Injektor/Fertigspritze, Stand: Oktober 2021.
23. PFIZER PHARMA GmbH. Fachinformation für XELJANZ® 5 mg/10 mg Filmtabletten, Stand: September 2022.
24. Kucharzik T., Dignass A. U., Atreya R., Bokemeyer B., Esters P., Herrlinger K., et al. Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa - Living Guideline. Z Gastroenterol. 2020;58(12):e241-e326.
25. Dignass A., Waller J., Cappelleri J. C., Modesto I., Kisser A., Dietz L., et al. Living with ulcerative colitis in Germany: a retrospective analysis of dose escalation, concomitant treatment use and healthcare costs. J Med Econ. 2020;23(4):415-27.
26. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation für RINVOQ® 15 mg/30 mg/45 mg Retardtabletten, Stand: November 2022.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, ≥ 12 Jahre). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8266/2022-02-17_AM-RL-XII_Upadacitinib_D-712_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 09.12.2022]
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Upadacitinib (neues Anwendungsgebiet: ankylosierende Spondylitis). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7673/2021-07-15_AM-RL-XII_Upadacitinib_D-639_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 09.12.2022]
29. Janssen Biologics B.V. Fachinformation für REMICADE® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: Februar 2022.

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

Datum	13. Dezember 2022
Stellungnahme zu	Upadacitinib (Rinvoq®), Colitis Ulcerosa (IQWiG-Berichte – Nr. 1469, Dossierbewertung A22-91-Version 1.0, 29.11.2022)
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Arnulfstrasse 29 80636 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BMS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Upadacitinib (RINVOQ®) wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis Ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben [1]</p> <p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung erfolgte am 29.11.2022 die Veröffentlichung der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [2].</p> <p>Bristol-Myers Squibb (BMS) möchte die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung von Upadacitinib Stellung zu nehmen. Der Wirkstoff Ozanimod (Zeposia®) ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis Ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben [3], daher betrifft die Zulassung und Dossierbewertung von Upadacitinib auch BMS.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG S. 14/ S. 15/ S. 16	<p>Datenbasis für die Nutzenbewertung</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Der G-BA bestimmt die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für zwei Fragestellungen [2]:</p> <p>Fragestellung 1: Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Colitis Ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben</p> <p>zVT: ein TNF-α-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Vedolizumab oder Ustekinumab)</p> <p>Fragestellung 2: Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Colitis Ulcerosa, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr ansprechen oder diese nicht vertragen haben</p> <p>zVT: ein Wechsel der Therapie auf Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder ein TNF-α-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab), jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n)</p> <p>„Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Allerdings folgt der pU nicht den Fragestellungen des G-</p>	

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>BA und leitet den Zusatznutzen für die gesamte Zulassungspopulation ab, ohne separate Aussagen für die jeweiligen Fragestellungen 1 und 2 zu treffen. Separate Auswertungen nach Vorbehandlung legt der pU nicht vor.“ [2]</p> <p>„Der pU legt einen adjustieren indirekten Vergleich auf Basis von RCTs über den Brückenkomparator Placebo vor. Aufseiten der zu bewertenden Intervention Upadacitinib werden vom pU die Studien M14-234 (im folgenden U-ACHIEVE genannt) und M14-675 (im folgenden U-ACCOMPLISH genannt) eingeschlossen. Auf der Seite der Vergleichstherapie Ustekinumab legt der pU die Studie UNIFI vor.“ [2]</p> <p>Das IQWiG gibt an, dass der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich ungeeignet dafür ist die Fragestellungen der Nutzenbewertung zu beantworten. So habe der pU keine hinreichenden Informationen vorgelegt, inwieweit die Gesamtpopulation der Studien zur Beantwortung der einzelnen Fragestellungen geeignet sind. Unabhängig von der fehlenden separaten Betrachtung der beiden Fragestellungen zeigten die vom pU für den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien keine hinreichende Ähnlichkeit für einen adjustierten indirekten Vergleich.</p> <p>Insgesamt lägen somit keine verwertbaren Daten für einen Zusatznutzen vor.</p>	

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Stellungnahme BMS:</u></p> <p>Aus Sicht von BMS sind die Schwierigkeiten der Nutzenbewertung in der Indikation Colitis Ulcerosa vor dem Hintergrund der Placebo-kontrollierten Studiendesigns bekannt. Der Versuch Evidenz gegenüber der zVT über einen indirekten Vergleich beizubringen, sollte in Anbetracht der Situation gewürdigt werden. Insbesondere bei vom G-BA definierten Fragestellungen, die die Studienpopulationen in Subpopulationen weiter unterteilen, ist die Verfügbarkeit von Daten zu geeigneten Komparatoren in der Regel eingeschränkt, da diese Daten nicht öffentlich verfügbar sind. Die Ergebnisse des indirekten Vergleiches zu der Gesamtstudienpopulation sind aus Sicht von BMS an dieser Stelle als bestmögliche Evidenz anzusehen. Die kritische Diskussion der inhaltlichen Eignung der Daten zur Gesamtpopulation für die Beantwortung der Fragestellung sowie der methodischen Schwierigkeiten (Homogenitätsannahme) bleibt davon unberührt.</p>	<p>Für 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 aufweisen, liegen keine direkt vergleichenden Studien von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Der pharmazeutische Unternehmer legt daher einen adjustierten indirekten Vergleich mit Ustekinumab über den Brückenkomparator Placebo vor. Für Upadacitinib zieht er die Studien U-ACHIEVE und U-ACCOMPLISH und für Ustekinumab die Studie UNIFI heran.</p> <p>Das zu bewertende Anwendungsgebiet teilt sich je nach Vorbehandlung in die Patientenpopulationen a (konventionell vorbehandelte Patientinnen und Patienten) und b (mit Biologika vorbehandelte Patientinnen und Patienten), für die der pharmazeutische Unternehmer jedoch keine separaten Auswertungen nach Vorbehandlung vorlegt. Unabhängig von der fehlenden separaten Betrachtung der beiden Patientenpopulationen zeigen die vom pharmazeutischen Unternehmer für den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien keine hinreichende Ähnlichkeit. Für die Studien U-ACHIEVE</p>

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>bzw. U-ACCOMPLISH gibt es größere Einschränkungen bei der Vor- und Begleittherapie der Colitis ulcerosa mit Immunsuppressiva im Vergleich zu der Studie UNIFI. Zu Baseline der Erhaltungsphase der Studie UNIFI wurden ca. 27 % der Patientinnen und Patienten mit Immunsuppressiva behandelt, wohingegen in der Erhaltungsphase der Studie U-ACHIEVE nur 0,4 % der Patientinnen und Patienten eine solche Therapie erhielten. Zudem verbleiben Unsicherheiten, inwieweit sich die Patienten hinsichtlich der durch den Mayo-Score abgebildeten Krankheitsschwere unterscheiden. Es ergeben sich Hinweise, dass in die Studie U-Achieve mehr Patienten mit einer höheren Krankheitsschwere eingeschlossen wurden. Das Bestehen relevanter Unterschiede zwischen den Studienpopulationen zeigt sich ebenfalls in den vorgelegten Ergebnissen der jeweiligen Brückenkomparatorarmen. So sind über mehrere Endpunkte hinweg konsistent deutlich höhere Ansprechraten in dem Placeboarm der Studie UNIFI verglichen mit dem Placeboarm der Studie U-ACHIEVE zu beobachten.</p> <p>Der vorgelegte indirekte Vergleich wird daher als nicht geeignet eingeschätzt, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Es liegen somit keine für die Nutzenbewertung von Upadacitinib relevanten Daten vor.</p>

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG S. 47	<p>Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Rabatte bei festbetragsregulierten Biologika</p> <p>Anmerkung:</p> <p><u>Bewertung des IQWiG:</u> Das IQWiG gibt an, dass die im Dossier „für Adalimumab und Infliximab (i. v. und s. c.) angegebenen Kosten [...] wegen der nicht berücksichtigten Rabatte auf Basis des Festbetrags überschätzt“ seien [2].</p> <p><u>Stellungnahme:</u> Aus Sicht von BMS ist die Darstellung der Arzneimittelkosten für die genannten festbetragsregulierten Wirkstoffe in Modul 3 des Dossiers korrekt und ein Ansetzen von Herstellerrabatten auf Basis des Festbetrags nicht sachgerecht.</p> <p>Bei festbetragsgeregelten Arzneimitteln entfallen gemäß § 130a Abs. 3 SGB V die Herstellerrabatte nach § 130a Abs. 1 sowie Abs. 1a SGB V. Prinzipiell kann für festbetragsregulierte Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 3b SGB V ein Abschlag von 10 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers anfallen, sofern es sich um patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel handelt und der Rabatt nicht abgelöst ist.</p> <p>Für den festbetragsregulierten Wirkstoff Adalimumab kommt ein solcher Abschlag nach § 130a Abs. 3b SGB V nicht in Frage, da kein wirkstoffgleiches Arzneimittel zugelassen ist. Es sind lediglich Biosimilars zum Originator Humira® verfügbar, jedoch keine Bioidenticals, die</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>aufgrund einer bezugnehmenden Zulassung, gleicher Ausgangsstoffe und eines gleichen Herstellungsprozesses als wirkstoffgleich angesehen werden könnten. Dementsprechend umfasst die Anlage 1 (Austauschbarkeit biotechnologisch hergestellter Arzneimittel) zum Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Abs. 2 SGB V zwischen dem GKV-Spitzenverband und dem Deutschen Apothekerverband keine austauschbaren, als wirkstoffgleich anzusehenden Arzneimittel zum Wirkstoff Adalimumab [4]. Auch der Lauer-Taxe ist zu entnehmen, dass für im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassene Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Adalimumab (Humira® und verfügbare Biosimilars) kein Rabatt anfällt.</p> <p>Für den Wirkstoff Infliximab erstreckt sich der Festbetrag nur auf Arzneimittel mit intravenöser Darreichungsform (Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, z. B. Remicade® oder Remsima®) [5]; die subkutane Darreichungsform des Fertigarzneimittels Remsima® (Injektionslösung in einer Fertigspritze) ist hingegen nicht festbetragsreguliert. Für letzteres fällt daher ein Rabatt gemäß § 130a Abs. 1 Satz 1 SGB V in Höhe von 7 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers an, der entsprechend im Dossier berücksichtigt wurde. Bei Betrachtung der festbetragsregulierten Infliximab-Präparate mit intravenöser Darreichungsform zeigt sich, dass zum Originator Remicade® wiederum nur Biosimilars verfügbar sind, jedoch keine als wirkstoffgleich anzusehenden Bioidenticals. Es sei angemerkt, dass eines der Biosimilars gleichzeitig unter zwei</p>	

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Handelsnamen zugelassen wurde (Remsima® und Inflectra® [6, 7]) und vertrieben wird. Folglich werden die beiden Fertigarzneimittel Remsima® und Inflectra® in Anlage 1 zum Rahmenvertrag nach § 129 Abs. 2 SGB V als untereinander austauschbar aufgeführt [4]. Eine Austauschbarkeit und Wirkstoffgleichheit mit dem Originator Remicade® und anderen Infliximab-Präparaten ist jedoch nicht gegeben. Zusammenfassend fällt folglich für festbetragsregulierte Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Infliximab kein Rabatt nach § 130a Abs.3b SGB V an, wie auch der Lauer-Steuer zu entnehmen ist.</p>	

Literaturverzeichnis

[1] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG: Fachinformation RINVOQ® Retardtabletten. Online verfügbar unter: [RINVOQ® 15 mg Retardtabletten RINVOQ® 30 mg Retardtabletten RINVOQ® 45 mg Retardtabletten \(fachinfo.de\)](#) [zuletzt angerufen am 09.12.2022]

[2] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2022): IQWiG-Berichte – Nr. 1469 Upadacitinib (Colitis Ulcerosa) Nutzenbewertung gemäß §35a SGBV, Dossierbewertung zum Auftrag A22-91-Version 1.0 Stand 29.11.2022. Online verfügbar unter: [A22-91 - Upadacitinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0 \(g-ba.de\)](#) [zuletzt abgerufen am 09.12.2022]

[3] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (2021): Fachinformation Zeposia Hartkapseln Online verfügbar unter: [Zeposia® Hartkapseln \(fachinfo.de\)](#) [zuletzt abgerufen am 09.12.2022].

[4] Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-SV) und Deutscher Apothekerverband e. V. (DAV) (2021): Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Absatz 2 SGB V. Fassung vom 1. Oktober 2021. [Zugriff: 12.12.2022]. URL: [2021-10-01 AM RV 129 Abs.2 SGBV redaktionelle Gesamtfassung Stand 01102021.pdf \(gkv-spitzenverband.de\)](#)

[5] GKV-Spitzenverband (2022): Festbeträge und Zuzahlungsfreistellungsgrenzen. Stand: 01.01.2022. [Zugriff: 12.12.2022]. URL: [Linien extern 20221001 \(gkv-spitzenverband.de\)](#)

[6] European Medicines Agency (EMA) (2013): Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) assessment report: Remsima. International non-proprietary name: Infliximab. Procedure No. EMEA/H/C/002576/0000. [Zugriff: 12.12.2022]. URL: [Remsima, INN: infliximab \(europa.eu\)](#)

[7] European Medicines Agency (EMA) (2013): Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) assessment report: Inflectra. International non-proprietary name: Infliximab. Procedure No. EMEA/H/C/002778/0000. [Zugriff: 12.12.2022]. URL: [Inflectra; INN: infliximab \(europa.eu\)](#)

5.3 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH

Datum	16.12.2022
Stellungnahme zu	Upadacitinib/RINVOQ® Vorgangsnummer 2022-09-01-D-848
Stellungnahme von	Janssen-Cilag GmbH Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund:</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01.12.2022 die Nutzenbewertung für den Wirkstoff Upadacitinib (RINVOQ®) der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (AbbVie) veröffentlicht (1).</p> <p>AbbVie legt zur Ableitung des Zusatznutzens einen indirekten Vergleich von Upadacitinib vs. Ustekinumab über den Brückenkomparator Placebo vor. Die Janssen-Cilag GmbH (Janssen) ist Zulassungsinhaberin des Arzneimittels Stelara® (Ustekinumab) und sieht sich vor diesem Hintergrund als zur schriftlichen Stellungnahme berechtigt an.</p>	
<p>Janssen nimmt zu der am 01.12.2022 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Upadacitinib (RINVOQ®) (Vorgangsnummer 2022-09-01-D-848) Stellung.</p> <p>Die Stellungnahme durch Janssen erfolgt zu folgendem Thema:</p> <ul style="list-style-type: none">• Anteil der Patienten, die in die Erhaltungsphase der Studie UNIFI eingeschlossen wurden	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite I.13, Zeile 25-28	<p>Zitat des IQWiG: <i>„Sowohl in der Studie U-ACHIEVE als auch in der Studie UNIFI wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem klinischen Ansprechen in der Induktionsphase in die Erhaltungsphase eingeschlossen und weiterbeobachtet. Somit liegen in diesen Studien nicht für alle Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet Daten über die gesamte Studiendauer vor.“</i></p> <p>Anmerkung: Janssen merkt an, dass in der Studie UNIFI neben den Patienten, die ein Ansprechen nach 8 Wochen Behandlung mit Ustekinumab in der Induktionsphase hatten, auch Patienten, die zu Woche 8 ein Ansprechen auf Placebo aufwiesen (Placeboarm) oder zu Woche 16 ein verspätetes Ansprechen auf Ustekinumab aufwiesen in die Erhaltungsphase der Studie UNIFI aufgenommen und in diesem Rahmen weiterbeobachtet wurden. Im Gegensatz zu den Patienten, die ein Ansprechen zu Woche 8 hatten, wurden diese Patienten jedoch nicht erneut randomisiert, sondern in zwei gesonderten Studienarmen weiterbeobachtet (s. Abbildung 3). Die Daten dieser Studienarme gingen nicht in die primäre Analyse ein. (2)</p> <p>Wie aus den Flussdiagrammen der Studie UNIFI hervorgeht, wurden in die Induktionsphase initial 961 Patienten randomisiert (Abbildung 1). In der Erhaltungsphase wurden 523 Patienten mit einem Ansprechen nach 8 Wochen Behandlung mit Ustekinumab in der Induktionsphase re-randomisiert (Abbildung 2). Weitere 260 Patienten (Ansprechen auf Induktion mit Placebo: n=103; Verspätetes Ansprechen auf Induktion mit Ustekinumab zu Woche 16: n=157) bilden die nicht randomisierte Population (Abbildung 3).</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Somit wurden 783 der initial randomisierten 961 Patienten (81,5 %) in die Erhaltungsphase der Studie eingeschlossen und bis zum Studienende weiter beobachtet.	

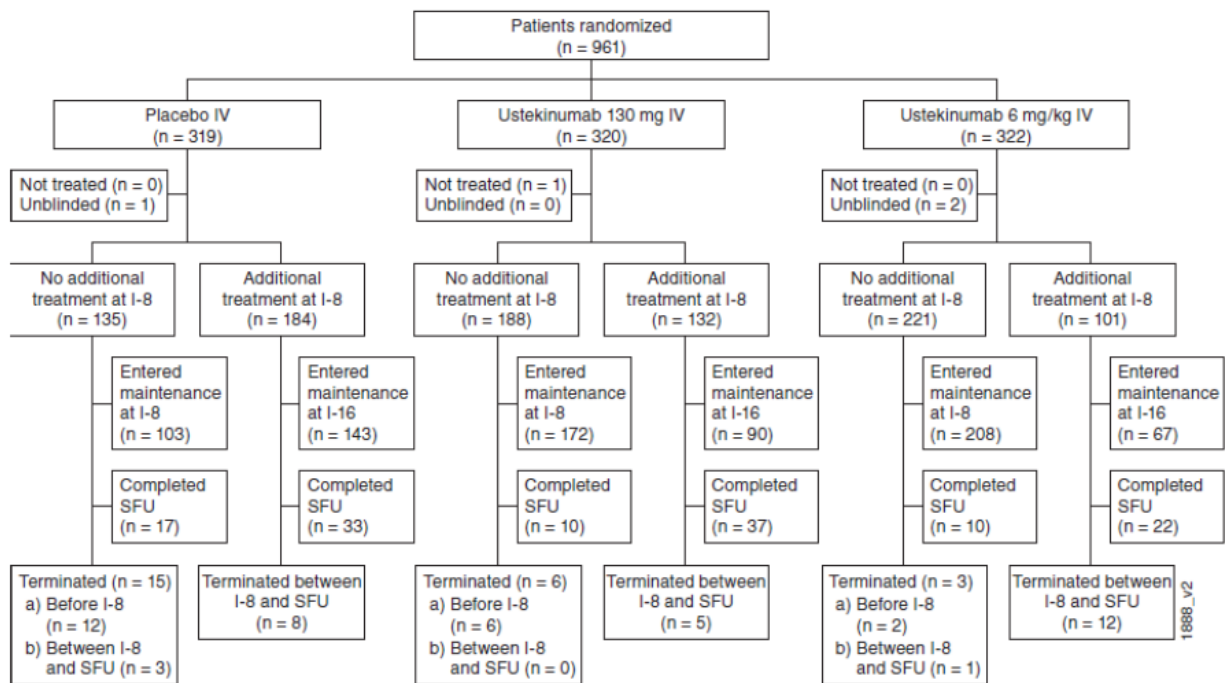


Abbildung 1: Patientenfluss in der Induktionsphase der Studie UNIFI

Abkürzungen: I-8: Induktion, Woche 8; I-16: Induktion, Woche 16, IV= intravenös, SFU: Sicherheits-Follow-Up

Quelle: (2)

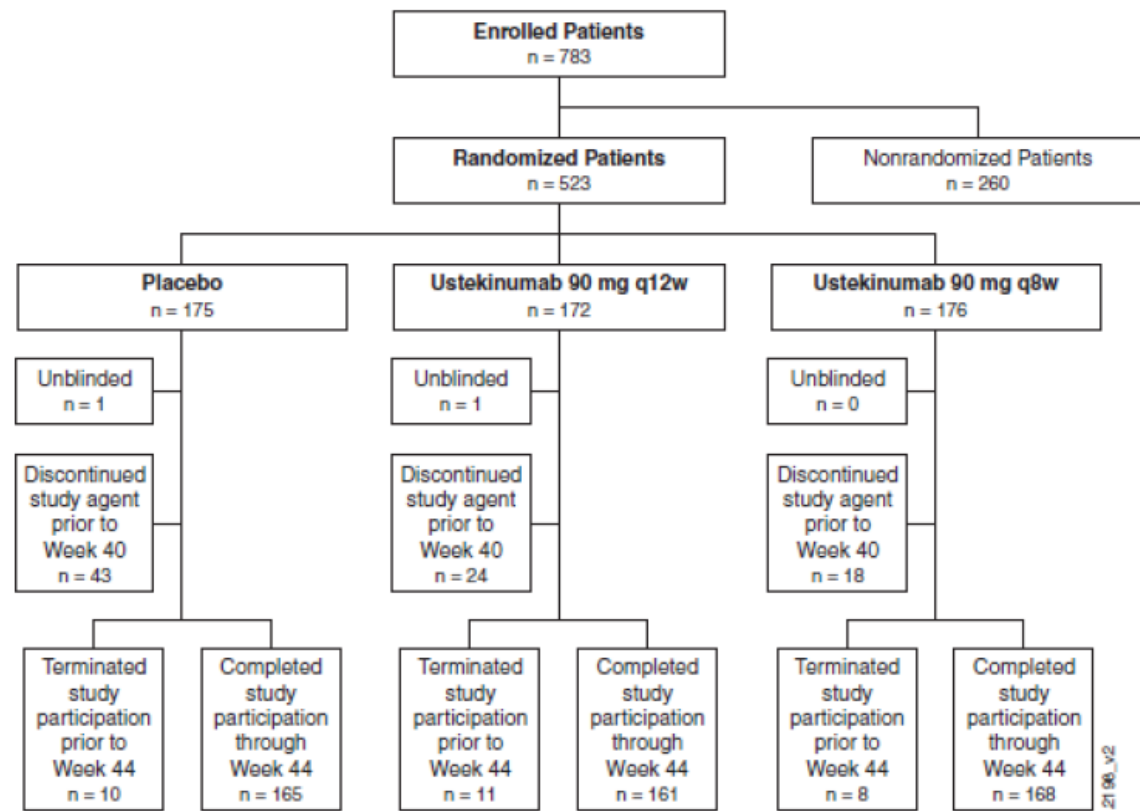


Abbildung 2: Patientenfluss in der Erhaltungsphase der Studie UNIFI (randomisierte Population)
 Abkürzungen: q8w: alle 8 Wochen, q12w: alle 12 Wochen; Quelle: (2)

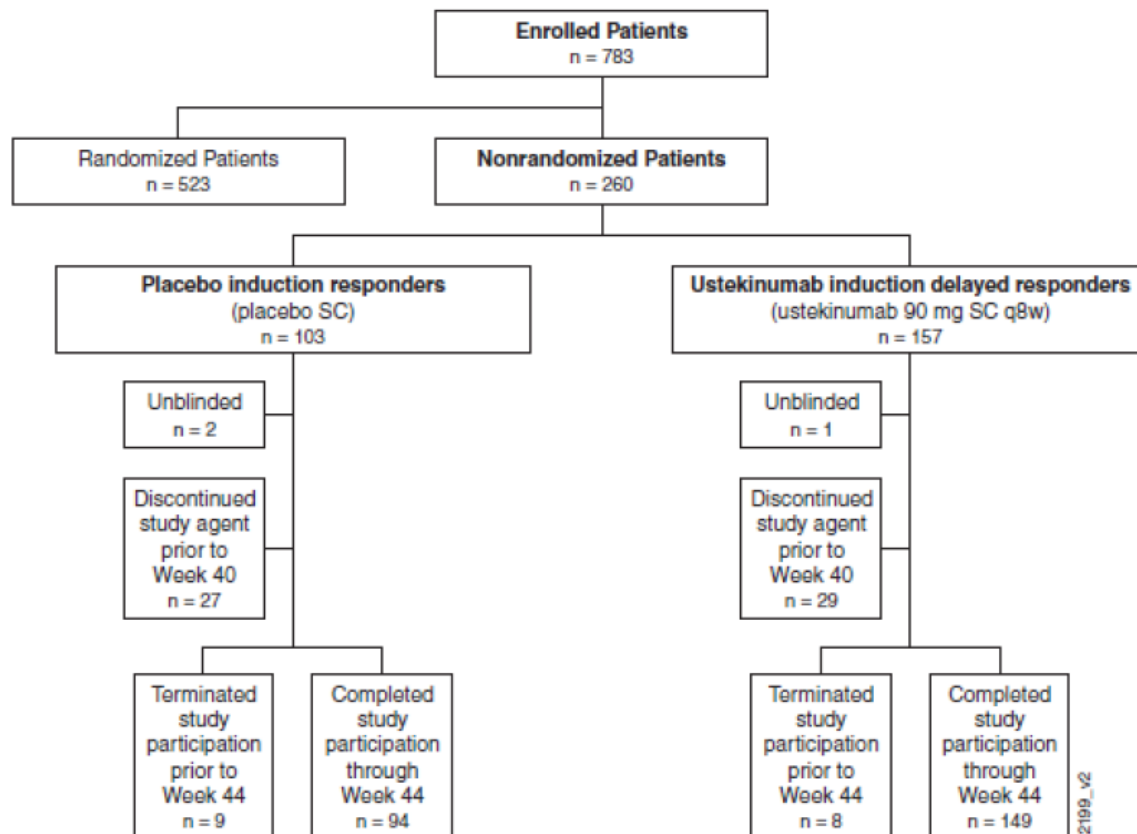


Abbildung 3: Patientenfluss in der Erhaltungsphase der Studie UNIFI (nicht-randomisierte Population)
Abkürzungen: q8w: alle 8 Wochen; Quelle: (2)

Literaturverzeichnis

1. IQWiG. *IQWiG-Berichte - Nr. 1469 - Upadacitinib (Colitis Ulcerosa) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A22-91. Version 1.0. Stand: 29.11.2022.* 2022. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6032/2022-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Upadacitinib_D-848.pdf
2. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johanns J, et al. *Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis.* N Engl J Med. 2019;381(13):1201–14.

5.4 Stellungnahme der Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Datum	19.12.2022
Stellungnahme zu	Upadacitinib/Rinvoq®
Stellungnahme von	Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG Potsdamer Str. 125 10783 Berlin Deutschland

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

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

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Insbesondere soll im Folgenden auf die Eignung und Aussagekraft des adjustierten indirekten Vergleiches gegenüber Ustekinumab und die Bestimmung der Patientenzahlen in der Zielpopulation eingegangen werden.</p>	
<p>Adjustierter indirekter Vergleich</p> <p>AbbVie zieht zur Herleitung des Zusatznutzens einen indirekten adjustierten Vergleich nach Bucher heran, also einem Vergleich, der auf mindestens zwei randomisierten kontrollierten Studien (RCT) mit einem gemeinsamen Brückenkomparator (hier Placebo) basiert. Für die Akzeptanz solcher Vergleiche spielen insbesondere Ähnlichkeit und Homogenität eine entscheidende Rolle (3). Vor allem das Kriterium der Ähnlichkeit, das sich auf Patientencharakteristika und das Studiendesign bezieht, scheint bei der vorliegenden Betrachtung verletzt zu sein. Wie das IQWiG korrekt beschreibt (4), gibt es hierbei wesentliche Abweichungen. Zum einen unterscheidet sich der Anteil an Patienten mit besonders hohem Mayo Score zur Baseline (UNIFI: 13% mit Mayo-Score >10; U-ACHIEVE: 51% mit Mayo-Score >9); zum anderen unterscheiden sich die erlaubten Begleitmedikationen in den zugrundeliegenden Studien (z.B. Azathioprin und 6-Mercaptopurin in UNIFI-Studie z.T. als Begleitmedikation erlaubt; in U-ACHIEVE-Studie nicht). Das führt dazu, dass Patienten der UNIFI-Studie (Ustekinumab) eine in relevantem Maße geringere Krankheitschwere aufweisen und gleichzeitig besser mit konventionellen Therapien versorgt werden, wodurch es potenziell einfacher war im Placebo-Arm eine klinische Remission zu erreichen, im Gegensatz zur U-ACHIEVE-Studie (Upadacitinib). Tatsächlich verläuft der Placebo-Arm der UNIFI-Studie wesentlich besser im Ansprechen als in der U-ACHIEVE-Studie, wodurch Unterschiede zu Ustekinumab relativ geringer abgebildet werden als</p>	<p>Für 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 aufweisen, liegen keine direkt vergleichenden Studien von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Der pharmazeutische Unternehmer legt daher einen adjustierten indirekten Vergleich mit Ustekinumab über den Brückenkomparator Placebo vor. Für Upadacitinib zieht er die Studien U-ACHIEVE und U-ACCOMPLISH und für Ustekinumab die Studie UNIFI heran.</p> <p>Das zu bewertende Anwendungsgebiet teilt sich je nach Vorbehandlung in die Patientenpopulationen a (konventionell vorbehandelte Patientinnen und Patienten) und b (mit Biologika vorbehandelte Patientinnen und Patienten), für die der pharmazeutische Unternehmer jedoch keine separaten Auswertungen nach Vorbehandlung vorlegt. Unabhängig von der fehlenden separaten Betrachtung der beiden Patientenpopulationen zeigen die vom pharmazeutischen Unternehmer für den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien keine hinreichende Ähnlichkeit. Für die Studien U-ACHIEVE bzw. U-ACCOMPLISH gibt es größere Einschränkungen bei der Vor- und Begleittherapie der Colitis ulcerosa mit Immunsuppressiva im Vergleich</p>

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die Unterschiede von Upadacitinib zu Placebo in der U-ACHIEVE-Studie. Auch wenn prinzipiell die Akzeptanz indirekter Vergleiche zu begrüßen ist, ist der vorliegende indirekte Vergleich doch relevant verzerrt, um als einzige relevante Studie im Rahmen der Nutzenbewertung aussagekräftig hinsichtlich des Bestehens und des Ausmaßes eines Zusatznutzens sein zu können.</p> <p>Hinzu kommt, dass AbbVie keine Unterteilung der Studienpopulation in die zwei für die Nutzenbewertung zu unterscheidenden Fragestellungen vorgenommen hat (5). Dies wird begründet mit unzureichenden Daten zu den Teilpopulationen in der Kategorie Verträglichkeit. Allerdings werden für keine der für die Nutzenbewertung relevanten Kategorien Ergebnisse auf Teilpopulationsebene dargestellt. Eine entsprechende Unterteilung würde auch mit Verlusten der statistischen Power einhergehen und die statistische Signifikanz von Ergebnissen potenziell einschränken. Aber selbst auf Ebene der gesamten Studienpopulation können nur jegliche unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende UE (SUE) und UE, die zum Therapieabbruch führen, auf Gesamtraten Ebene aufgeführt werden, wodurch die vergleichende Betrachtung der Verträglichkeit der beiden Substanzen zusätzlich eingeschränkt wird. Das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) der europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) hat erst kürzlich Maßnahmen zur Risikominimierung von Januskinase-Inhibitoren beschlossen (6), explizit in Bezug auf die Gefahr von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Blutgerinnseln, Krebs und schweren Infektionen. Da Upadacitinib ein solcher Januskinaseinhibitor ist, wird hier insbesondere beim Vergleich der Verträglichkeit eine genauere Analyse notwendig.</p> <p>Letztlich ist der adjustierte indirekte Vergleich noch einmal zusätzlich durch die zugrundeliegenden Studiendesigns eingeschränkt. In beiden</p>	<p>zu der Studie UNIFI. Zu Baseline der Erhaltungsphase der Studie UNIFI wurden ca. 27 % der Patientinnen und Patienten mit Immunsuppressiva behandelt, wohingegen in der Erhaltungsphase der Studie U-ACHIEVE nur 0,4 % der Patientinnen und Patienten eine solche Therapie erhielten. Zudem verbleiben Unsicherheiten, inwieweit sich die Patienten hinsichtlich der durch den Mayo-Score abgebildeten Krankheitsschwere unterscheiden. Es ergeben sich Hinweise, dass in die Studie U-Achieve mehr Patienten mit einer höheren Krankheitsschwere eingeschlossen wurden. Das Bestehen relevanter Unterschiede zwischen den Studienpopulationen zeigt sich ebenfalls in den vorgelegten Ergebnissen der jeweiligen Brückenkomparatorarmen. So sind über mehrere Endpunkte hinweg konsistent deutlich höhere Ansprechraten in dem Placeboarm der Studie UNIFI verglichen mit dem Placeboarm der Studie U-ACHIEVE zu beobachten.</p> <p>Der vorgelegte indirekte Vergleich wird daher als nicht geeignet eingeschätzt, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Es liegen somit keine für die Nutzenbewertung von Upadacitinib relevanten Daten vor.</p>

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Studien wird zweimal randomisiert, vor Induktion und vor Erhaltung. Dadurch wird, in der für die Nutzenbewertung entscheidenden Erhaltungsphase eine zusätzliche Selektion der Zulassungspopulation vorgenommen, die die Vergleichbarkeit der Studienpopulation in den betrachteten Armen weiter beeinträchtigt.</p> <p>Insgesamt bewertet Takeda den im Nutzendossier von Upadacitinib vorgenommenen adjustierten indirekten Vergleich als nicht aussagekräftig für die Beantwortung der Fragestellungen und empfiehlt in Übereinstimmung mit dem IQWiG (4) dessen Nichtberücksichtigung im vorliegenden Verfahren.</p>	
<p>Patientenzahlen</p> <p>AbbVie leitet die Patientenzahlen analog zum Nutzendossier von Filgotinib (7) ab, zieht aber für den letzten Schritt, die Unterteilung in die Teilpopulationen, die Angaben aus dem Nutzendossier zu Tofacitinib (8) heran. Damit berücksichtigt AbbVie die IQWiG-Nutzenbewertungen zu Filgotinib (9) und Ozanimod (10), sowie die dazugehörigen G-BA Beschlüsse (11, 12). Allerdings führt diese Herangehensweise zu einer Annäherung der Ober- und Untergrenze im Vergleich zum Tofacitinib-Verfahren (13) und suggeriert damit eine genauere Bestimmbarkeit der Population, ohne dies sachlich zu begründen. Weiterhin vernachlässigt die Methodik das Therapieversagen (14) von Patienten, die mit Biologika behandelt werden, und unterschätzt somit den Anteil an Patienten, die als Biologika vorbehandelt gelten (Fragestellung 2).</p> <p>Population zu Fragestellung 1: Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis Ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten der Zielpopulation in der GKV werden die Angaben aus dem Nutzenbewertungsverfahren zu Tofacitinib (Beschluss 21.02.2019) herangezogen.</p> <p>Auch die damals im Verfahren zu Tofacitinib vorgelegte GKV-Zielpopulation war mit Unsicherheiten behaftet. Trotz der Unsicherheiten werden die Zahlen aus dem Tofacitinib-Verfahren als weniger unsicher als die vom pharmazeutischen Unternehmer im vorliegenden Verfahren.</p> <p>Auf Basis der bisher eingereichten Unterlagen zur GKV-Zielpopulation, unter Berücksichtigung der aktuellsten Quellen, ist davon auszugehen, dass sich die Anzahl der Patienten in beiden Patientenpopulation eher im oberen Bereich der Spanne bewegt.</p>

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation aufweisen.</p> <p>Population zu 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.</p> <p>Schon im Nutzendossier von Filgotinib (7) ist auf das Prinzip des Therapieversagens eingegangen worden, welches für die Herleitung der Patientenzahlen für die Fragestellungen 1 und 2 herangezogen wurde. Im Einklang mit den Stellungnahmen Takedas zu den Nutzenbewertungen von Filgotinib (15) und Ozanimod (16) fordert Takeda eine Korrektur der Patientenzahlen zu den einzelnen Fragestellungen, wie im Folgenden näher beschrieben.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. II.9	<p>Schritt 1: Prävalenz erwachsener Patientinnen und Patienten mit aktiver Colitis ulcerosa</p> <p><u>IQWiG:</u></p> <p>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 %) tendenziell überschätzt. Bei der vom pU für die Obergrenze verwendeten Routinedatenanalyse von Müller 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.</p> <p><u>Anmerkung Takeda:</u></p> <p>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. Es würde allerdings den Mittelwert der Zielpopulation in Richtung geringerer Patientenzahlen verzerren, wenn man nur für die Untergrenze die</p>	

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Konfidenzintervalle miteinbezieht. Da für die Obergrenze kein 95 %-Konfidenzintervall in der Publikation von Mueller et al. (18) angegeben wird, ist das Vorgehen von AbbVie bzgl. der Berechnung nachvollziehbar.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die im Dossier hergeleiteten Patientenzahlen sind rechnerisch nachvollziehbar.</p>	
S. II.10	<p>Schritt 4: Ermittlung der GKV-Zielpopulationen für Fragestellung 1 und 2</p> <p><u>IQWiG:</u></p> <p>Die aus dem Dossier im Verfahren zu Tofacitinib herangezogenen Anteilswerte aus einer vom damaligen pU in Auftrag gegebenen GKV-Routinedatenanalyse (66 % für Fragestellung 1 und 34 % für Fragestellung 2) berücksichtigen ausschließlich Patientinnen und Patienten, die im Betrachtungsjahr ein Biologikum erhalten haben (sowohl erstmalig als auch als Wechsler). Aufgrund dieser Operationalisierung bleiben diejenigen Patientinnen und Patienten für die Fragestellung 1 unberücksichtigt, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, jedoch (noch) nicht auf Biologikum umgestellt wurden.</p>	

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die für diesen Schritt herangezogenen Anteilswerte und folglich die daraus berechneten Anzahlen der Patientinnen und Patienten für die Fragestellungen 1 und 2 sind mit Unsicherheit behaftet.</p> <p><u>Anmerkung Takeda:</u></p> <p>Das IQWiG zählt bewertet die Einteilung der Patientenzahlen in Fragestellung 1 und 2 als unsicher und begründet dies alleinig mit Unsicherheiten in Bezug auf die Größe der Teilpopulation zu Fragestellung 1. Auswirkungen von Therapieversagen bleiben vollständig unberücksichtigt in der Betrachtung. Das ist jedoch nicht sachgerecht. Wie schon im Nutzendossier von Filgotinib (7) beschrieben, weist ein beträchtlicher Teil an Patienten, die erstmals auf Biologika eingestellt werden, ein Therapieversagen im ersten Jahr nach Therapiestart auf. Die Publikation von Bokemeyer et al. 2022 (14) konnte diesen Anteil im Nachging mit 75% beziffern. Die Definition eines unzureichenden Ansprechens ist die gleiche wie in einer früheren Publikation von Patel et al. (19) und beinhaltet Therapieabbruch, Therapiewechsel, Dosisescalation, Therapieescalation mit konventionellen Therapeutika, langanhaltender Einsatz von Kortikosteroiden, Colitis ulcerosa-bedingte Hospitalisierung sowie Colitis ulcerosa-bedingte Operation. Aufgrund der klar beschriebenen Vorgehensweise auf Basis einer deutschen Datengrundlage und der Aktualität sind diese Daten aus Sicht von Takeda anderen Quellen vorzuziehen. Gemäß</p>	

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dokumentvorlage des Moduls 3 (20) sollen alle potenziell für die vorliegende Indikation in Frage kommenden Patienten, bezogen auf einen Jahreszeitraum, ermittelt werden. Infolgedessen und unter der Annahme stabiler Patientenzahlen ist ein Therapieversagen innerhalb eines Jahres bei 75% der Biologika therapierten Patienten anzunehmen und als relevanter Anteil für die weiteren Berechnungen heranzuziehen. Nach Versagen einer Biologikatherapie fallen Patienten in Fragestellung 2 und gelten als Biologika erfahren.</p> <p>Aus Schritt 3 resultieren 9.811-21.138 GKV-Patienten mit Colitis ulcerosa, die als Biologika-vortherapiert angenommen werden können. Wie im Dossier zur Nutzenbewertung von Tofacitinib (Xeljanz®) in der vorliegenden Indikation (8) beschrieben, wird davon ausgegangen, dass 34% der Patienten, die Biologika erhalten, bereits im Vorfeld mit anderen Biologika behandelt worden sind; also als Biologika-erfahren gelten. Pfizer Pharma GmbH (nachfolgend Pfizer) hatte sich hierzu auf Ergebnisse einer eigenen deutsche Krankenkassendatenanalyse bezogen (8). Dieses Ergebnis wurde zwischenzeitlich bestätigt durch eine weitere, aktuellere Krankenkassendatenanalyse von Brandes et al. 2019 (21), welche einen Anteil an Biologika-erfahrenen Patienten von 33% ableiten lässt.</p>	

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wendet man diese Anteile (33-34%) auf die aus Schritt 3 folgende Population (9.811-21.138) an, ergeben sich 3.238-7.187 Biologika-erfahrene Patienten. Im Umkehrschluss (66-67%) sind 6.475-14.162 als Biologika-naiv anzunehmen. Während die Gesamtheit der Biologika-erfahrenen Patienten der Zielpopulation von Fragestellung 2 zuzuschreiben ist, müssen die Biologika-naiven Patienten differenziert betrachtet werden. Biologika-naive Patienten kommen sowohl für Fragestellung 1 als auch für Fragestellung 2 in Frage, wenn die Patientenzahlen mit Ausblick auf ein erstes Therapiejahr bestimmt werden sollen; ein relevanter Anteil Patienten kommt aufgrund primärem oder sekundärem Therapieversagen der Biologika noch innerhalb des ersten Jahres für einen Therapiewechsel in Frage. Um eine Abschätzung der daraus resultierenden Unsicherheit hinsichtlich der Patientenzahl in Fragestellung 2 vorzunehmen, können folgende Annahmen getroffen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1) Alle Biologika-naiven Patienten (6.475-14.162) werden mit Upadacitinib behandelt und sind vollständig Fragestellung 1 zuzuschreiben. Für Fragestellung 2 bleibt die Anzahl der Biologika-erfahrenen Patienten (3.238-7.187) zu berücksichtigen. 	

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • 2) Alle Biologika-naiven Patienten werden mit Biologika behandelt und nicht mit Upadactinib. 75% der Patienten erfahren ein Therapieversagen innerhalb des ersten Jahres und kommen somit im Betrachtungszeitraum für Fragestellung 2 für eine Upadacitinib-Behandlung in Frage. Das ergibt 4.843-10.592 zusätzliche Patienten, die innerhalb des ersten Therapiejahres für Fragestellung 2 relevant werden. Rechnet man diese Patienten dem zuvor quantifizierten Pool prävalenter Biologika-erfahrener Patienten (3.228-7.167) zu, ergeben sich insgesamt 8.094-17.809 Patienten für Fragestellung 2. <p>In der Gesamtbetrachtung leitet sich für Fragestellung 2 eine Patientenzahl von 3.238-17.809 - im Mittel 10.523 Patienten ab.</p> <p>Die Patientenzahlen für Fragestellung 1 bleiben unberührt (6.475-14.162), da keine bessere Datengrundlage vorliegt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Unter Berücksichtigung von Therapieversagern umfasst Fragestellung 2 3.238-17.809 - im Mittel 10.523 Patienten, die für eine Behandlung mit Upadacitinib in Betracht kommen. Für</p>	

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fragestellung 1 wird von 6.475-14.162 - im Mittel 10.319 - Patienten ausgegangen. Gesamt: 15.475 (9.811-21.138) Fragestellung 1: 10.319 (6.475-14.162) Fragestellung 2: 10.523 (3.238-17.809)</p> <p>Es wird darauf hingewiesen, dass die Gesamtzahl der Patienten in der vorliegenden Indikation kleiner ist als die Summe der einzelnen Fragestellungen. Dies ist darin begründet, dass Patienten, die zuvor noch keine Biologika erhielten, innerhalb eines Jahres potenziell auch für Fragestellung 2 und somit für beide Fragestellungen infrage kommen. Diese Betrachtung berücksichtigt den Anteil von Therapieversagern unter Biologika.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: Colitis Ulcerosa, vorbehandelt) - Zweckmäßige Vergleichstherapie; Stand der Information: Juni 2022. 2022.
2. Gemeinsamer BG-B. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, zuletzt geändert am 17.08.2022. 2022.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden; Version 6.1 vom 24.01.2022. 2022.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1469; Upadacitinib (Colitis ulcerosa) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Stand: 29.11.2022. 2022.
5. AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Upadacitinib (RINVOQ®); Modul 4A. 2022.
6. European Medicines Agency (EMA). EMA confirms measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders; EMA/860610/2022. 2022.
7. Galapagos Biopharma Germany GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Filgotinib (Jyseleca®); Modul 3A. 2021.
8. Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Tofacitinib (XELJANZ®); Modul 3B. 2018.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1297; Filgotinib (Colitis ulcerosa) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Stand: 16.05.2022. 2022.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1312; Ozanimod (Colitis ulcerosa) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Stand: 09.05.2022. 2022.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Filgotinib (neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa) vom 19. Mai 2022. 2022.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Ozanimod (neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa) vom 16. Juni 2022. 2022.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Tofacitinib (neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa) vom 21. Februar 2019. 2019.

14. Bokemeyer B, Picker N, Wilke T, Rosin L, Patel H. Inadequate Response, Treatment Patterns, Health Care Utilization, and Associated Costs in Patients With Ulcerative Colitis: Retrospective Cohort Study Based on German Claims Data. *Inflamm Bowel Dis.* 2022.
15. Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG. Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V; Datum: 18.03.2022; Stellungnahme zu Filgotinib/Jyseleca®. 2022.
16. Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG. Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V; Datum: 04.04.2022; Stellungnahme zu Ozanimod/Zeposia®. 2022.
17. Hein R, Koster I, Bollschweiler E, Schubert I. 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):1325-35.
18. Mueller S, Khalid M, Patel H, Wilke T, Dittmar A. P662 - A retrospective claims analysis on the prevalence and incidence of ulcerative colitis in Germany and the frequency of advanced therapy use. Abstracts of the 16th Congress of ECCO - European Crohn's and Colitis Organisation. 2021.
19. Patel H, Lissos T, Rubin DT. Indicators of suboptimal biologic therapy over time in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease in the United States. *PLoS One.* 2017;12(4):e0175099.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018/16.08.2018; Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3. 2018.
21. Brandes A, Groth A, Gottschalk F, Wilke T, Ratsch BA, Orzechowski HD, et al. Real-world biologic treatment and associated cost in patients with inflammatory bowel disease. *Z Gastroenterol.* 2019;57(7):843-51.

5.5 Stellungnahme der Galapagos Biopharma Germany GmbH

Datum	22. Dezember 2022
Stellungnahme zu	Upadacitinib (RINVOQ®)
Stellungnahme von	Galapagos Biopharma Germany GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.12.2022 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Upadacitinib (RINVOQ®) gemäß § 35a SGB V [1]. Der Wirkstoff wurde bereits 2019 erstmals zugelassen und zuletzt in der Indikation Colitis ulcerosa (CU) sowie in der nicht-röntgenologischen axialen Spondyloarthritis (nr-axSpA) bewertet. Galapagos nimmt nachfolgend Stellung zur Nutzenbewertung des IQWiG für den Wirkstoff Upadacitinib (RINVOQ®) in der Indikation CU vom 01.12.2022.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Teil II 1 S.II.6ff Z.29ff</p> <p>S.II.10 Z.1-11</p>	<p>Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)</p> <p><u>Anmerkung des IQWiG:</u></p> <p>Das IQWiG merkt in seiner Nutzenbewertung zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation folgendes an:</p> <p>Zu Schritt 4: Ermittlung der GKV-Zielpopulationen für Fragestellung 1 und 2</p> <p>"Die aus dem Dossier im Verfahren zu Tofacitinib herangezogenen Anteilswerte aus einer vom damaligen pU in Auftrag gegebenen GKV-Routinedatenanalyse (66 % für Fragestellung 1 und 34 % für Fragestellung 2) berücksichtigen ausschließlich Patientinnen und Patienten, die im Betrachtungsjahr ein Biologikum erhalten haben (sowohl erstmalig als auch als Wechsler). Aufgrund dieser Operationalisierung bleiben diejenigen Patientinnen und Patienten für die Fragestellung 1 unberücksichtigt, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, jedoch (noch) nicht auf Biologikum umgestellt wurden.</p> <p>Die für diesen Schritt herangezogenen Anteilswerte und folglich die daraus berechneten Anzahlen der Patientinnen und Patienten für die Fragestellungen 1 und 2 sind mit Unsicherheit behaftet."</p>	

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Position Galapagos:</u></p> <p>Galapagos vertritt den Standpunkt, dass die Ableitung der GKV-Zielpopulation anhand der dargestellten Berechnungen grundsätzlich adäquat und nachvollziehbar ist. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) verwendet für die Berechnung der Schritte 1- 2) die aktuellsten verfügbaren Quellen im Anwendungsgebiet [2-4]. Jedoch ist die Vorgehensweise des pU sowie des IQWiG in Schritt 4, d. h. für die Ermittlung der GKV-Zielpopulation für Fragestellung 1 (Teilpopulation A) und 2 (Teilpopulation B) nur bedingt nachvollziehbar. Die Teilpopulation A umfasst hierbei erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation aufweisen. Teilpopulation B umfasst erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf ein Biologikum (TNF α Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.</p> <p>Für die Ermittlung der Anteilswerte von Teilpopulation A und B werden die im Nutzendossier zum Wirkstoff Tofacitinib</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten der Zielpopulation in der GKV werden die Angaben aus dem Nutzenbewertungsverfahren zu Tofacitinib (Beschluss 21.02.2019) herangezogen.</p> <p>Auch die damals im Verfahren zu Tofacitinib vorgelegte GKV-Zielpopulation war mit Unsicherheiten behaftet. Trotz der Unsicherheiten werden die Zahlen aus dem Tofacitinib-Verfahren als weniger unsicher als die vom pharmazeutischen Unternehmer im vorliegenden Verfahren.</p> <p>Auf Basis der bisher eingereichten Unterlagen zur GKV-Zielpopulation, unter Berücksichtigung der aktuellsten Quellen, ist davon auszugehen, dass sich die Anzahl der Patienten in beiden Patientenpopulation eher im oberen Bereich der Spanne bewegt.</p>

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>beschriebenen Zahlen aus einer Querschnittsanalyse von Krankenkassendaten mit Abrechnungszeitraum von 2013 bis 2016 herangezogen. Für die Bestimmung der Anteilswerte für Teilpopulation A und B wurden hier ausschließlich Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die bis zu einem bestimmten Stichtag im Jahr 2016 ein Biologikum erhalten hatten. Auf Basis dieser Krankenkassendaten ergab sich für die Teilpopulation A ein Anteil von 66 % und für die Teilpopulation B ein Anteil von 34 % [5]. Das IQWiG merkt in seiner damaligen Nutzenbewertung zu Tofacitinib an, dass die vom pU geschätzte Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Unsicherheiten behaftet ist und die Anteile der Teilpopulationen an der gesamten GKV-Zielpopulation von den vom pU vorgeschlagenen Anteilen (66 % bzw. 34 %) abweichen können [6].</p> <p>Für das Nutzendossier zum Wirkstoff Filgotinib hat Galapagos aktuelle Literaturquellen herangezogen und so näherungsweise die Anteilswerte für beide Teilpopulationen ermittelt. Infolgedessen ergeben sich Anteilswerte von jeweils 50 % für beide Teilpopulationen [7]. Im Nutzendossier zum Wirkstoff Ozanimod werden vom pU erneut Krankenkassendatenanalysen herangezogen (Abrechnungszeitraum 2012 bis 2019), aus denen sich Anteilswerte von 58 % für Teilpopulation A und 42 % für Teilpopulation B ergeben [8]. Dies führt erneut zu einer</p>	

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																
	<p>unterschiedlichen Aufteilung der GKV-Zielpopulation auf Teilpopulation A und B.</p> <p>Zusammengefasst ergeben sich aus den unterschiedlichen Vorgehensweisen in den einzelnen Nutzendossiers für die beiden Teilpopulationen A und B jeweils folgende Patientenzahlen in der GKV:</p> <table border="1" data-bbox="291 762 1167 1246"> <thead> <tr> <th>Bezeichnung der Therapie^a</th> <th>Bezeichnung der Patientengruppe^b</th> <th>Anteilswert</th> <th>Anzahl Patienten in der GKV</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Upadacitinib</td> <td>Teilpopulation A</td> <td>66 %</td> <td>6.475-13.952</td> </tr> <tr> <td>Teilpopulation B</td> <td>34 %</td> <td>3.336-7.187</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Ozanimod</td> <td>Teilpopulation A</td> <td>62 % (58 %-66 %)</td> <td>8.908-19.325</td> </tr> <tr> <td>Teilpopulation B</td> <td>38 % (34 %-42 %)</td> <td>4.589-13.994</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Filgotinib</td> <td>Teilpopulation A</td> <td>50 %</td> <td>4.892-10.539</td> </tr> <tr> <td>Teilpopulation B</td> <td>50 %</td> <td>4.892-10.539</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Tofacitinib</td> <td>Teilpopulation A</td> <td>66 %</td> <td>3.542-16.484</td> </tr> <tr> <td>Teilpopulation B</td> <td>34 %</td> <td>1.825-8.492</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Die Nutzenbewertung von Vedolizumab aus dem Jahr 2014 wird bei dieser Darstellung nicht berücksichtigt, da der pU die Anteilswerte der Teilpopulation A und B für die Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (Modul 3 Abschnitt 3.2.4) nicht heranzog [9].</p>	Bezeichnung der Therapie ^a	Bezeichnung der Patientengruppe ^b	Anteilswert	Anzahl Patienten in der GKV	Upadacitinib	Teilpopulation A	66 %	6.475-13.952	Teilpopulation B	34 %	3.336-7.187	Ozanimod	Teilpopulation A	62 % (58 %-66 %)	8.908-19.325	Teilpopulation B	38 % (34 %-42 %)	4.589-13.994	Filgotinib	Teilpopulation A	50 %	4.892-10.539	Teilpopulation B	50 %	4.892-10.539	Tofacitinib	Teilpopulation A	66 %	3.542-16.484	Teilpopulation B	34 %	1.825-8.492	
Bezeichnung der Therapie ^a	Bezeichnung der Patientengruppe ^b	Anteilswert	Anzahl Patienten in der GKV																															
Upadacitinib	Teilpopulation A	66 %	6.475-13.952																															
	Teilpopulation B	34 %	3.336-7.187																															
Ozanimod	Teilpopulation A	62 % (58 %-66 %)	8.908-19.325																															
	Teilpopulation B	38 % (34 %-42 %)	4.589-13.994																															
Filgotinib	Teilpopulation A	50 %	4.892-10.539																															
	Teilpopulation B	50 %	4.892-10.539																															
Tofacitinib	Teilpopulation A	66 %	3.542-16.484																															
	Teilpopulation B	34 %	1.825-8.492																															

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>b: Die beiden Teilpopulationen sind wie folgt in den jeweiligen Nutzendossiers definiert:</p> <p>Teilpopulation A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben.</p> <p>Teilpopulation B: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF α Inhibitor oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor), unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben.</p> <p>Quellen: [5, 7, 8, 10]</p> <p>Insgesamt erscheint die im Dossier für den Wirkstoff Upadacitinib angegebene Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (9.811-21.139) vergleichbar zu der im Nutzendossier für Filgotinib berechneten Anzahl an Patienten und Patientinnen (9.784-21.078). Die Abweichungen für beide Teilpopulationen begründen sich durch die unterschiedlichen Anteilswerte, die für die Teilpopulationen A und B in Schritt 4 der Berechnung herangezogen wurden.</p>	

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Teil II 2 S.II.13ff Z.1ff</p> <p>S.II.13 Z.21-23</p> <p>S.II.14 Z.24-25</p>	<p>Kosten der Therapie für die GKV</p> <p><u>Anmerkung des IQWiG:</u></p> <p>"Zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch und zu den Kosten von Upadacitinib und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie macht der pU jeweils ausschließlich Angaben für eine Erhaltungstherapie. Dies ist nachvollziehbar."</p> <p>"Die vom pU für Adalimumab und Infliximab (i. v.) angegebenen Arzneimittelkosten sind wegen der nicht berücksichtigten Rabatte auf Basis des Festbetrags überschätzt."</p> <p><u>Position Galapagos:</u></p> <p>Bei der vorliegenden Indikation CU handelt es sich um eine chronische und lebenslang bestehende Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf. Das Therapieschema der bestehenden Therapieoptionen, die zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven CU bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben, zugelassen sind, sieht im Regelfall eine</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Induktionsphase gefolgt von einer Erhaltungsphase vor [11-23]. So auch das Therapieschema von Upadacitinib (RINVOQ®). Gemäß Fachinformation ist eine achtwöchige Induktionsphase angezeigt, die bei Fehlen eines ausreichenden therapeutischen Nutzens um weitere acht Wochen verlängert werden kann. Im Anschluss an die 8 bis 16-wöchige Induktionsphase folgt die Erhaltungstherapie [17]. Der pU hat für die Herleitung der Jahrestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittels Upadacitinib sowie für die zweckmäßigen Vergleichstherapien Adalimumab, Golimumab, Infliximab, Tofacitinib, Ustekinumab und Vedolizumab jedoch ausschließlich die Erhaltungstherapie betrachtet.</p> <p>Eine ausschließliche Darstellung und Bewertung der Kosten für die Erhaltungstherapie bzw. der Folgejahre ist jedoch aus Sicht von Galapagos nicht sachgerecht. Dies ist dadurch begründet, dass die Behandlung im vorliegenden Indikationsgebiet vielfach durch unterschiedliche Dosierungen und Intervalle in der Induktions- und der Erhaltungstherapie gekennzeichnet ist. Viele der Patientinnen und Patienten sprechen bereits innerhalb des ersten Jahres nicht mehr auf ihre Therapien an und die entsprechenden Dosierungen bzw. deren Frequenz werden gemäß Fachinformation erhöht. Der daraus resultierende gesteigerte Wirkstoffverbrauch führt zu höheren Jahrestherapiekosten während des ersten Behandlungsjahres für die GKV [7].</p>	

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aus Real-World-Daten einer retrospektiven Kohortenstudie, basierend auf Krankenkassendaten der AOK Plus (Behandlungszeitraum von 2015 bis 2019), geht hervor, dass 75 % der Patienten innerhalb eines Jahres ein unzureichendes Ansprechen auf ihre Therapie zeigen (Adalimumab, Golimumab, Infliximab, Tofacitinib, Vedolizumab). Jeder zweite Patient sprach bereits nach 4,8 Monaten unzureichend an [24]. Aus <i>Danese et al.</i> (2019) geht zudem hervor, dass 19-58 % der Patienten bereits während der Induktionsphase einer Therapie mit TNF α Inhibitoren versagen. Hinzu kommt, dass einige der Patienten, die initial auf diese Therapie angesprochen haben, diese aufgrund eines sekundären Therapieversagens (17-22 %) oder aufgrund unerwünschter Ereignisse (<10 %) abbrechen müssen [25]. So konnte beispielsweise in einer „Real-World-Beobachtung“ aus Graz bei Patienten mit CU in nur ca. 50 % der Fälle nach einem Jahr noch eine Therapie mit einem TNF α Inhibitor fortgeführt werden [26]. Klinische Experten sowie der Berufsverband niedergelassener Gastroenterologen (bng) bestätigen, dass das unzureichende Ansprechen und der Wirkverlust ein häufig auftretendes Problem in der Versorgungsrealität darstellt [27, 28].</p> <p>Bei Upadacitinib sowie den zweckmäßigen Vergleichstherapien Adalimumab, Golimumab, Tofacitinib, Ustekinumab und Vedolizumab besteht gemäß der jeweiligen Fachinformation die</p>	

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Besonderheit, dass bei Nicht-Ansprechen auf die niedrigstmögliche Erhaltungsdosis oder bei einem Wirkverlust, die Dosierung angepasst werden kann [11-14, 18-22]. Der Patient erhält dabei entweder eine erhöhte Wirkstoffmenge des Arzneimittels pro Gabe oder die Verabreichung erfolgt in gesteigerter Frequenz. Der bng erachtet die Eskalationen der Therapien als notwendig, da etwa 50 % der Patienten mit CU von der Basistherapie nicht in einem hinreichenden Ausmaß und nicht auf längere Sicht profitieren [29]. Die Ausschöpfung der maximalen Dosierung ist gängige Praxis, wie auch aus den Krankenkassendaten der AOK Plus hervorgeht [24]. Gemäß <i>Danese et al.</i> (2019) erfolgt bei rund 19-40 % der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU in den ersten zwei Jahren eine Dosisanpassung [25].</p> <p>Durch die Dosisescalation kumuliert sich die verabreichte Wirkstoffmenge und somit der Jahresverbrauch, und damit steigen respektive die Jahrestherapiekosten des jeweiligen Arzneimittels. Infolgedessen sollten die Jahrestherapiekosten als Spanne angegeben werden, um die zulassungskonforme therapeutische Option der Dosisescalation abzubilden und die Versorgungsrealität widerzuspiegeln.</p> <p>Die daraus resultierenden höheren Jahrestherapiekosten während des ersten Behandlungsjahres im Vergleich zu den Folgejahren erfordern eine gesonderte Darstellung beider</p>	

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
	<p>Jahrestherapiekosten, um eine sachgerechte Abschätzung der Kosten für die GKV abzuleiten. Diese Besonderheit haben sowohl der pU als auch das IQWiG vollständig außer Acht gelassen.</p> <p>Berücksichtigt man sowohl die Induktions- als auch die Erhaltungsphase im ersten Therapiejahr sowie alle relevanten Dosierungen/Dosisfrequenzen gemäß Fachinformation, so ergeben sich für Upadacitinib sowie den zweckmäßigen Vergleichstherapien Adalimumab, Golimumab, Infliximab, Tofacitinib, Ustekinumab und Vedolizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU die nachfolgenden Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr:</p> <table border="1" data-bbox="309 938 1151 1359"> <thead> <tr> <th data-bbox="309 938 622 1104">Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</th> <th data-bbox="622 938 1151 1104">Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" data-bbox="309 1104 1151 1155"><i>Zu bewertendes Arzneimittel</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="309 1155 622 1315">Upadacitinib</td> <td data-bbox="622 1155 1151 1315"> Erstes Therapiejahr^b: 18.006,08 € - 23.841,01 € Folgejahre^c: 15.057,14 € - 19.220,74 € </td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="309 1315 1151 1359"><i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i></td> </tr> </tbody> </table>	Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € ^a	<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>		Upadacitinib	Erstes Therapiejahr ^b : 18.006,08 € - 23.841,01 € Folgejahre ^c : 15.057,14 € - 19.220,74 €	<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>		
Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € ^a									
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>										
Upadacitinib	Erstes Therapiejahr ^b : 18.006,08 € - 23.841,01 € Folgejahre ^c : 15.057,14 € - 19.220,74 €									
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>										

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Adalimumab	Erstes Therapiejahr: 14.287,00 € Folgejahre ^d : 12.382,07 € - 24.764,13 €	
	Golimumab	Erstes Therapiejahr: 15.225,24 € ^e Folgejahre: 11.284,65 € ^e	
	Infliximab (i.v.)	Erstes Therapiejahr: 22.328,06 € Folgejahre: 18.804,42 €	
	Infliximab (s.c.)	Erstes Therapiejahr ^f : 19.104,07 € Folgejahre: 16.832,79 €	
	Tofacitinib	Erstes Therapiejahr ^g : 14.003,36 € - 25.047,99 € Folgejahre ^h : 12.223,59 € - 25.047,99 €	
	Ustekinumab	Erstes Therapiejahr: 35.960,19 €	

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="309 528 622 603"></td> <td data-bbox="622 528 1151 603"> Folgejahre^l: 25.685,85 € - 35.960,19 € </td> </tr> <tr> <td data-bbox="309 603 622 758">Vedolizumab (i.v.)</td> <td data-bbox="622 603 1151 758"> Erstes Therapiejahr: 19.001,94 € Folgejahre^k: 17.121,58 € - 31.797,22 € </td> </tr> <tr> <td data-bbox="309 758 622 912">Vedolizumab (s.c.)</td> <td data-bbox="622 758 1151 912"> Erstes Therapiejahr^l: 19.113,68 €^m Folgejahre: 15.408,81 € </td> </tr> </table> <p data-bbox="309 912 1151 1396"> Datenstand Lauer Taxe: 15.12.2022 a: Jahrestherapiekosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte, ohne Berücksichtigung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen b: berücksichtigt in der Spanne sind eine mögliche Verlängerung der Induktionsphase von 8 auf 16 Wochen, sowie die Dosierungen von einmal täglich 15 mg und 30 mg Upadacitinib in der Erhaltungsphase c: berücksichtigt in der Spanne sind die Dosierungen von einmal täglich 15 mg und 30 mg Upadacitinib in der Erhaltungsphase d: berücksichtigt in der Spanne sind die Dosierungen von alle 7 Tage 40 mg Adalimumab und alle 14 Tage 80 mg Adalimumab e: Dosierung berechnet auf Basis eines durchschnittlichen Körpergewichts von 77 kg gemäß aktuellem Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes [30] f: die Induktionsphase von Infliximab erfolgt gemäß Fachinformation i.v. g: berücksichtigt in der Spanne sind eine mögliche Verlängerung der Induktionsphase von 8 auf 16 Wochen, sowie die Dosierungen von zweimal täglich 5 mg und 10 mg Tofacitinib in der Erhaltungsphase </p>		Folgejahre ^l : 25.685,85 € - 35.960,19 €	Vedolizumab (i.v.)	Erstes Therapiejahr: 19.001,94 € Folgejahre ^k : 17.121,58 € - 31.797,22 €	Vedolizumab (s.c.)	Erstes Therapiejahr ^l : 19.113,68 € ^m Folgejahre: 15.408,81 €	
	Folgejahre ^l : 25.685,85 € - 35.960,19 €							
Vedolizumab (i.v.)	Erstes Therapiejahr: 19.001,94 € Folgejahre ^k : 17.121,58 € - 31.797,22 €							
Vedolizumab (s.c.)	Erstes Therapiejahr ^l : 19.113,68 € ^m Folgejahre: 15.408,81 €							

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<div data-bbox="309 528 1149 794" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>h: berücksichtigt in der Spanne sind die Dosierungen von zweimal täglich 5 mg und 10 mg Tofacitinib in der Erhaltungsphase i: berücksichtigt in der Spanne sind die Dosierungen von alle 12 Wochen 90 mg Ustekinumab s.c. und alle 8 Wochen 90 mg Ustekinumab s.c. k: berücksichtigt in der Spanne sind die Dosierungen von alle 8 Wochen 300 mg i.v. Vedolizumab und alle 4 Wochen 300 mg i.v. Vedolizumab l: die Induktionsphase von Vedolizumab erfolgt gemäß Fachinformation i.v.</p> <p>CU: Colitis ulcerosa; i.v.: intravenös; s.c.: subkutan</p> </div> <p>Das IQWiG kritisiert in der Nutzenbewertung zu Upadacitinib die fehlende Berücksichtigung der Rabatte auf Basis des Festbetrags für Biosimilars durch den pU [1]. Infolgedessen zieht der G-BA in bisherigen Verfahren im vorliegenden Indikationsgebiet für Biosimilars pauschal einen Generikarabatt von 10 % ab [31-33]. Dieser fällt gemäß § 130b SGB V für wirkstoffgleiche Arzneimittel an. Bei Biosimilars handelt es sich allerdings um biotechnologisch hergestellte Arzneimittel mit einem <i>ähnlichen</i>, aber nicht <i>gleichen</i> Wirkstoff, sodass der Generikarabatt für Biosimilars nicht anfällt.</p> <p>Das betont auch das Bundessozialgericht in seiner Entscheidung vom 20.12.2018 (Az: B 3 KR 11/17 R), dass der Generikaabschlag nur für Bioidenticals, also biotechnologisch hergestellte Arzneimittel, die <i>identisch</i> zu ihrem Referenzarzneimittel sind, besteht [34]. Das Gericht differenziert diese ausdrücklich von Biosimilars, für die dementsprechend keine solche Abschlagspflicht besteht.</p>	

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nicht zuletzt bestätigt dies auch der Leitfaden zur Definition des Generikaabschlages des GKV-Spitzenverbandes. Dort heißt es unter Punkt B. zu 3.:</p> <p><i>„Biosimilars und das biologische Referenzarzneimittel sind abschlagspflichtig, wenn in gleichem Umfang wie bei der Zulassung von Generika mit chemisch definierten Wirkstoffen auf die Unterlagen des Erstantragstellers Bezug genommen wurde. Ebenso besteht Abschlagspflicht für biologische Arzneimittel, die mit gleichen Ausgangsstoffen im selben Herstellungsprozess eines Herstellungsbetriebes hergestellt werden.“ [35]</i></p> <p>Dies trifft in der Regel ausschließlich auf Bioidenticals, nicht aber auf Biosimilars im Allgemeinen zu.</p> <p>Aus Sicht von Galapagos ist daher das Vorgehen des IQWiG, den Generikarabatt bei Vorliegen von Biosimilars pauschal in Abzug zu bringen, nicht sachgerecht.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Upadacitinib (Colitis ulcerosa) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (IQWiG-Berichte-Nr. 1469). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6032/2022-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Upadacitinib_D-848.pdf. [Zugriff am: 19.12.2022]
2. Hein R, Koster I, Bollschweiler E, Schubert I. 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):1325-35.
3. Mueller S, Khalid JM, Patel H, Wilke T, Dittmar A. A retrospective claims analysis on the prevalence and incidence of ulcerative colitis in Germany and the frequency of advanced therapy use. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2021;15(Supplement_1):S587–S8.
4. Grandt D, Schubert I. Barmer GEK Arzneimittelreport 2016. Analysen zur Arzneimitteltherapie und Arzneimitteltherapiesicherheit, Band 39. 2016. Verfügbar unter: <https://www.barmer.de/resource/blob/1026452/5d1b2964c4fe2dc9de815c357fda7dc8/barmer-gek-arzneimittel-report-2016-data.pdf>. [Zugriff am: 19.12.2022]
5. Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 3B: Tofacitinib (XELJANZ®) zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2552/2018-08-14_Modul3B_Tofacitinib.pdf. [Zugriff am: 19.12.2022]
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Tofacitinib (Colitis ulcerosa) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (IQWiG-Berichte-Nr. 683). 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2555/2018-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Tofacitinib_D-374.pdf. [Zugriff am: 19.12.2022]
7. Galapagos Biopharma Germany GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 3A: Filgotinib (Jyseleca®) zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5299/2021_12_01_Modul3_Filgotinib.pdf. [Zugriff am: 19.12.2022]
8. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 3A: Ozanimod (Zeposia®) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5350/2021_12_07_Modul3A_Ozanimod.pdf. [Zugriff am: 19.12.2022]
9. Takeda GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 3A: Vedolizumab (Entyvio®) zur Behandlung von Colitis ulcerosa. 2014. Verfügbar unter:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-563/2014-07-10_Modul3A_Vedolizumab.pdf. [Zugriff am: 19.12.2022]

10. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 3A: Upadacitinib (RINVOQ®) zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6026/2022_08_24_Modul3A_Upadacitinib.pdf. [Zugriff am: 19.12.2022]
11. Takeda Pharma A/S. Fachinformation Entyvio® (Vedolizumab) 108 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Entyvio® (Vedolizumab) 108 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. Stand: Oktober. 2021.
12. Takeda Pharma A/S. Fachinformation Entyvio® (Vedolizumab) 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar. 2022.
13. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Humira® (Adalimumab) 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: Juni. 2021.
14. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Humira® (Adalimumab) 80 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/ 80 mg Injektionslösung im Fertigpen. Stand: Juni. 2021.
15. Galapagos NV. Fachinformation Jyseleca® (Filgotinib) 100 mg/ 200 mg Filmtabletten. Stand: September. 2022.
16. Janssen Biologics B.V. Fachinformation REMICADE® (Infliximab) 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar. 2022.
17. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation RINVOQ® (Upadacitinib) 15 mg/30 mg/45 mg Retardtabletten. Stand: November. 2022.
18. Janssen Biologics B.V. Fachinformation Simponi® (Golimumab) 50 mg Injektionslösung. Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze. Stand: Oktober. 2021.
19. Janssen Biologics B.V. Fachinformation Simponi® (Golimumab) 100 mg Injektionslösung. Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze. Stand: Oktober. 2021.
20. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation STELARA® (Ustekinumab) 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: November. 2022.
21. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation STELARA® (Ustekinumab) 130 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November. 2022.
22. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation XELJANZ® (Tofacitinib) 5 mg/10 mg Filmtabletten. Stand: September. 2022.
23. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Zeposia® (Ozanimod) Hartkapsel. Stand: November. 2021.
24. Bokemeyer B, Picker N, Wilke T, Rosin L, Patel H. Inadequate Response, Treatment Patterns, Health Care Utilization, and Associated Costs in Patients With Ulcerative Colitis: Retrospective Cohort Study Based on German Claims Data. *Inflamm Bowel Dis.* 2022;28(11):1647-57.

25. Danese S, Allez M, van Bodegraven AA, Dotan I, Gisbert JP, Hart A, et al. Unmet medical needs in ulcerative colitis: an expert group consensus. *Digestive Diseases*. 2019;37(4):266-83.
26. Blesl A, Binder L, Högenauer C, Wenzl H, Borenich A, Pregartner G, et al. Limited long-term treatment persistence of first anti-TNF therapy in 538 patients with inflammatory bowel diseases: a 20-year real-world study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2021;54(5):667-77.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: Filgotinib (D-743). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-766/2022-04-11_Wortprotokoll_Filgotinib_D-743.pdf. [Zugriff am: 19.12.2022]
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß § 35a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses: Ozanimod (D-769). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-774/2022-04-25_Wortprotokoll_Ozanimod_D-769.pdf. [Zugriff am: 19.12.2022]
29. Berufsverband Niedergelassener Gastroenterologen Deutschlands (bng). Stellungnahme der Fachgruppe CED im Berufsverband niedergelassener Gastroenterologen Deutschlands (bng) zu Tofacitinib. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6455/2019-02-21_AM-RL-XII_Tofacitinib_D-374_ZD.pdf. [Zugriff am: 19.12.2022]
30. Statistisches Bundesamt (Destatis). Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit: Körpermaße der Bevölkerung 2017. 2018. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/inhalt.html#_ghos8lbs0. [Zugriff am: 20.12.2022]
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V: Tofacitinib (neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa). 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5587/2019-02-21_AM-RL-XII_Tofacitinib_D-374_TrG.pdf. [Zugriff am: 19.12.2022]
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V: Filgotinib (neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8514/2022-05-19_AM-RL-XII_Filgotinib_D-743_TrG.pdf. [Zugriff am: 19.12.2022]
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V: Ozanimod (Neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8572/2022-06-16_AM-RL-XII_Ozanimod_D-769_TrG.pdf. [Zugriff am: 19.12.2022]

34. Bundessozialgericht. Urteil vom 20.12.2018, B 3 KR 11/17 R. 2018. Verfügbar unter: https://www.bsg.bund.de/SharedDocs/Entscheidungen/DE/2018/2018_12_20_B_03_KR_11_17_R.html. [Zugriff am: 20.12.2022]
35. GKV-Spitzenverband. Leitfaden zur Definition des Generikaabschlages nach § 130a Abs. 3b SGB V. 2008. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rueckabwicklung_generika_abschlag/Leitfaden_Generikaabschlag_5845.pdf. [Zugriff am: 20.12.2022]

5.6 Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GMBH

Datum	20.12.2022
Stellungnahme zu	Upadacitinib / Rinvoq®
Stellungnahme von	MSD SHARP & DOHME GMBH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01. Dezember 2022 veröffentlichte der G-BA auf seiner Webseite im Rahmen der frühen Nutzenbewertung die Dossierbewertung zu Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa, vorbehandelt) des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [1].</p> <p>Der pU reichte im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V ein Nutzendossier für das Anwendungsgebiet ein:</p> <p>„RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.“ [2]</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>In der Nutzenbewertung zu Upadacitinib in dem Anwendungsgebiet Colitis ulcerosa wird vom IQWiG unter dem Abschnitt II 2.4 <i>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i> angemerkt: „Für Upadacitinib, Adalimumab, Golimumab, Infliximab und Tofacitinib müssen Patientinnen und Patienten gemäß den Fachinformationen [20-22,25] im Hinblick auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose engmaschig überwacht werden. Diese werden vom pU nicht berücksichtigt.“ [1]</p> <p>Der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels ist zu entnehmen, dass Patienten während und nach einer Behandlung mit Upadacitinib engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Infektion überwacht werden sollen. Zudem weist die Fachinformation darauf hin, dass bei Patienten vor Therapiebeginn ein Tuberkulose-Screening durchzuführen ist [2].</p> <p>Auch die Fachinformationen für Adalimumab, Golimumab, Infliximab, Ustekinumab, Vedolizumab und Tofacitinib weisen darauf hin, dass Patienten vor Einleitung einer Behandlung auf Tuberkuloseinfektionen untersucht werden sollen [3-8]. Zudem finden sich für alle genannten Substanzen in den</p>	<p><u>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:</u></p> <p>Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.</p> <p>Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.</p> <p>Die für das Screening auf eine Tuberkulose-Infektion regelhaft anfallenden zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen fallen gleichermaßen für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an, so dass auf eine Darstellung verzichtet wird.</p>

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fachinformationen Hinweise darauf, dass Infektionen während und nach der Therapie engmaschig überwacht werden sollen [3-8].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Überwachung von Infektionen, einschließlich Tuberkulose sind keine Leistungen welche ausschließlich bei einer Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel entstehen. Diese fallen auch bei der Behandlung mit den genannten zweckmäßigen Vergleichstherapien an. Da sich somit keine Unterschiede zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und den zweckmäßigen Vergleichstherapien hinsichtlich der Kosten der Überwachung von Infektionen, einschließlich Tuberkulose ergeben, sind diese zu vernachlässigen.</p>	<p>Vor der Anwendung von Upadacitinib oder den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Adalimumab, Golimumab, Infliximab und Tofacitinib) ist auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2022). Upadacitinib (Colitis ulcerosa) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Stand: 29.11.2022. [Zugriff: 12.12.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6032/2022-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Upadacitinib_D-848.pdf.
2. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2022). Fachinformation RINVOQ® 15 mg/30 mg/45 mg Retardtabletten. Stand: November 2022. [Zugriff: 12.12.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022727>.
3. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2021). Fachinformation Humira® 80 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/ Humira® 80 mg Injektionslösung im Fertigpen. Stand: Juni 2021. [Zugriff: 12.12.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021706>.
4. Janssen-Cilag International NV (2022). Fachinformation STELARA® 45 mg Injektionslösung/STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: November 2022. [Zugriff: 12.12.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020726>.
5. Janssen Biologics B.V. (2020). Fachinformation Simponi® 100 mg Injektionslösung Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze. Stand: Oktober 2021. [Zugriff: 12.12.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021428>.
6. Pfizer Europe MA EEIG (2022). Fachinformation XELJANZ® 5 mg/ 10 mg Filmtabletten. Stand: September 2022. [Zugriff: 12.12.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/016033>.
7. Samsung Bioepis NL B.V (2022). Fachinformation Flixabi® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2022. [Zugriff: 12.12.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021082>.
8. Takeda Pharma A/S (2022). Fachinformation ENTYVIO® 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2022. [Zugriff: 12.12.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020200>.

5.7 Stellungnahme der Dr. Falk Pharma GmbH

Datum	21.12.2022
Stellungnahme zu	Upadacitinib (RINVOQ®)
Stellungnahme von	Dr. Falk Pharma GmbH Leinenweberstrasse 5 79108 Freiburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Falk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Dezember 2022 eine Nutzenbewertung zu Upadacitinib (RINVOQ®) von AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG veröffentlicht.</p> <p>Upadacitinib ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Stellungnahme bezieht sich ausschließlich auf das folgende Anwendungsgebiet:</p> <p>Upadacitinib ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt:</p> <p>Teilpopulation 1: Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Teilpopulation 1:</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Dr. Falk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ein TNF-α-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Vedolizumab oder Ustekinumab.</p> <p>Teilpopulation 2</p> <p>Patientinnen und Patienten, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Teilpopulation 2:</p> <p>Ein Wechsel der Therapie auf Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder einen TNF-α Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab), jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n).</p> <p>Das IQWiG sieht keinen Zusatznutzen für Upadacitinib, da keine Studien vorliegen, die der Umsetzung der zVT gerecht werden.</p> <p>Zur Beurteilung des Zusatznutzens von Upadacitinib liegt keine relevante direkt vergleichende klinische Studie vor. Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Upadacitinib im oben genannten Anwendungsgebiet (AWG) wird daher als beste verfügbare Evidenz ein adjustierter, indirekter Vergleich nach Bucher mit der zVT Ustekinumab durchgeführt. Da die darin berücksichtigten Studien U-ACHIEVE und UNIFI Placebo kontrolliert sind, wurde als Brückenkompator der Placebo-Arm gewählt.</p>	

Stellungnehmer: Dr. Falk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zur Ableitung des Zusatznutzens von Upadacitinib liegt für den adjustierten indirekten Vergleich für das zu bewertende Arzneimittel die multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo kontrollierte Studie U-ACHIEVE (M14-234) vor. Die Studie U-ACHIEVE umfasst drei Substudien: eine Phase-IIb-Dosierungsstudie für die Induktionsphase (Substudie 1), eine Phase-III-Induktionsstudie (Substudie 2) und eine Phase-III-Erhaltungsstudie (Substudie 3).</p> <p>Bei der Studie U-ACCOMPLISH (M14-675), welche im Dossier ergänzend dargestellt wird, handelt es sich um eine abgeschlossene, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo kontrollierte Phase-III-Induktionsstudie. Die Induktionsstudien werden als ergänzende Evidenz zur Rekapitulation des deutschen Versorgungskontexts und für die Ableitung des Zusatznutzens dargestellt.</p> <p>Der Hersteller beansprucht hingegen einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen.</p> <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p>IBDQ</p>	

Stellungnehmer: Dr. Falk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bezüglich des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) zeigte sich bei der Behandlung der CU im vorliegenden indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Vorteil von Upadacitinib gegenüber Ustekinumab.</p> <p>Dieser wird vom IQWiG nicht berücksichtigt, da der indirekte Vergleich aus methodischen Gründen nicht akzeptiert wird. Die vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien weisen z.B. keinerlei Lebensqualitätsdaten auf, d.h. für einen indirekten Vergleich steht nur noch ein kleiner Teil des Pools an Vergleichstherapien zur Verfügung.</p> <p>Wie im Dossier des pU aufgeführt, sind die Ergebnisse durchaus auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.</p> <p>Grundsätzlich sollten die Anforderungen und Maßstäbe bei einem indirekten Vergleich in diesem Indikationsgebiet überprüft werden. Der G-BA bestimmt u.a. Vedolizumab als zVT, die bereits keinen Zusatznutzen bescheinigt bekommen hat (Beschluss vom 8.1.2015) ebenso Tofacitinib (Beschluss vom 21.02.2019). Vor diesem Hintergrund sollte grundsätzlich ein indirekter Vergleich bei der Nutzenbewertung Berücksichtigung finden.</p> <p>Aus den Subanalysen des indirekten Vergleichs lässt sich durchaus ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ableiten.</p>	

Stellungnehmer: Dr. Falk Pharma GmbH

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Falk Pharma

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

Literaturverzeichnis

5.8 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und Kompetenznetz Darmerkrankungen

Datum	14. Dezember 2022
Stellungnahme zu	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa, vorbehandelt)
Stellungnahme von	Prof. Dr. B. Bokemeyer, Minden Prof. Dr. Britta Siegmund, Berlin für die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und Kompetenznetz Darmerkrankungen

Stellungnahme zur IQWiG Dossierbewertung vom 29.11.2022 zu Upadacitinib bei der Colitis ulcerosa vom 14.12.2022

Prof. Dr. B. Bokemeyer, Minden

Prof. Dr. B. Siegmund, Berlin

für die DGVS

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Bernd Bokemeyer und Prof. Dr. Britta Siegmund, Berlin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Upadacitinib (RINVOQ®) als Januskinase-Inhibitor (JAKi) wurde schon 2019 für die rheumatoide Arthritis (RA) sowie später auch für weitere rheumatologische Indikationen und jetzt auch am 22.07.2022 für die Colitis ulcerosa (CU) in Deutschland zugelassen. Das Anwendungsgebiet für die CU ist in der Fachinformation folgendermaßen beschrieben:</p> <p>„RINVOQ® wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.“</p> <p>Aus der Gruppe der JAK-Inhibitoren waren auch schon vorher für die Colitis ulcerosa in Deutschland Tofacitinib (08/2018) und Filgotinib (11/2021) zugelassen worden. Die Einführung dieser neuen Gruppe der „small molecules“ in die Therapie der CU erweitert das mögliche Therapiespektrum bei schwer verlaufenden CU-Erkrankungen mit der in Deutschland zu häufig durchgeführten Steroidtherapie (1, 2) und den mit der Schwere der Erkrankung verbundenen zahlreichen Beeinträchtigungen und „unmet needs“ (3) nachhaltig.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Mit dem Nachweis der Wirksamkeit von Upadacitinib (4, 5) innerhalb der Gruppe der JAK-Inhibitoren kam dann aber auch schon nach der Zulassung des ersten JAKi Tofacitinib eine Diskussion um die Sicherheit der Jakinase-Hemmer auf, die dann jetzt im Jahr 2022 in der Einleitung eines PRAC-Verfahrens der EMA mit der Diskussion um mögliche Sicherheitsbedenken mündete und in diesem Prozess zu einer Erweiterung der zu beachtenden möglichen Sicherheitsbedenken insbesondere bei älteren Patienten mündete (6). Danach soll ein Einsatz der JAKi bei Patienten ≥ 65 Jahren, mit erhöhtem Risiko für kardiale Komplikationen wegen Vorerkrankungen wie Myokardinfarkt oder Apoplex, bei Rauchern oder bei Patienten mit einem erhöhten Malignitätsrisiko nur erfolgen, wenn es keine geeignete Behandlungsalternative gibt. Daneben sind JAKi bei Patienten mit einem erhöhten Thrombose- oder Embolierisiko auch ohne die oben genannten Einschränkungen zusätzlich mit Vorsicht anzuwenden. Bei der EMA-Formulierung fand sich keine Unterscheidung in der Risikobewertung zwischen den Pan-Januskinase-Inhibitoren (z.B. Tofacitinib) oder den im Nebenwirkungsprofil als evtl. günstiger diskutierten eher selektiveren JAK1-Inhibitoren (das wären Filgotinib und Upadacitinib). In höheren Dosierungen der JAK-1 Inhibitoren erscheint sich das selektivere JAK-1 Profil dann eher aufzuheben und sich dem Pan-JAK Profil anzunähern. Dies sind Einschränkungen, die jetzt von der EMA explizit formuliert wurden, die aber ohnehin von den verordnenden Ärzten auch schon vorher jeweils bei der Einleitung eines einzelnen Patienten jeweils berücksichtigt wurden. Natürlich bildet bei Therapieentscheidungen, die auch immer individuell gefasst werden müssen, in allen Medikamentengruppen der Spannungsbogen zwischen Efficacy und Safety sowie dem Patientenwunsch den wichtigen Entscheidungsspielraum, auf den auch hier im Rahmen der Stellungnahme eingegangen werden soll.

CED-Patienten (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa) sind lebenslang von der Krankheit betroffen und zeigen ein wechselndes Muster von immer wieder auftretender Aktivität und auch (zeitweisen) Remissionsphasen

<p>mit ausgeprägten Beeinträchtigungen einerseits bei körperlichen Beschwerden und der Leistungsfähigkeit der Patienten sowie andererseits auch einer Einschränkung der Lebensqualität und Teilhabestörungen mit Beeinträchtigungen im psychosozialen Bereich.</p> <p>Das wesentliche Behandlungsziel hier insbesondere im Hinblick auf die CU ist deshalb die Einleitung einer steroidfreien Remission und das Erreichen einer weitgehend normalen Lebensqualität. Bei dem Therapieziel einer Kontrolle der Krankheitsaktivität mit einer steroidfreien Medikation und dem Erreichen einer normalen Lebensqualität spielen bei nicht wenigen dieser CU-Patienten sowohl biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel wie Biologika als auch „small molecules“ eine nicht wegzudenkende Rolle, um diese Therapieziele zu erreichen.</p> <p>In prospektiven populationsbasierten Studien konnte gezeigt werden, dass etwa 50 % der Morbus Crohn- und Colitis ulcerosa-Patienten jeweils solche chronisch aktiven Verlaufsformen zeigen, die dann einer solchen weitergehenden Therapieeskalation auf Biologika/small molecules bedürfen könnten (IBSEN-Studie) (7, 8). Bei der Behandlung dieser Verlaufsformen mit höherer Aktivität spielen einerseits immunsuppressive Therapiemaßnahmen, wie Azathioprin oder MTX und andererseits eben auch die „advanced therapies“ (Biologika/small molecules) eine entscheidende Rolle. Insbesondere die Biologika/small molecules bilden hier eine wichtige Säule für die Erreichung der oben beschriebenen Therapieziele.</p>	
<p>Zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten stehen unter Berücksichtigung der Angaben in den jeweiligen Fachinformationen 5-Aminosalizylate, systemisch und topisch (Mesalazin, Sulfasalazin, Olsalazin), sowie Kortikosteroide (topisch, systemisch) und Immunsuppressiva (Azathioprin), sowie beim Versagen dieser konventionellen Therapien Biologika (TNF-alpha-Antagonisten: Infliximab, Adalimumab und</p>	

Golimumab, sowie Vedolizumab und Ustekinumab) und small molecules (Tofacitinib, Filgotinib, Upadacitinib und Ozanimod) zur Verfügung.

Die Anwendungsgebiete der 5- Aminosalizylate (Mesalazin, Sulfasalazin, Olsalazin) stimmen nur teilweise mit der Indikation „mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa“ überein und die Anwendungsgebiete der Biologika/small molecules setzen voraus, dass die Patienten auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroiden und/oder Immusuppressiva, unzureichend angesprochen oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben.

Bei Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt, kommt unter der Voraussetzung, dass eine patientenindividuelle suffiziente Therapie durchgeführt wurde, eine Therapieeskalation für Colitis ulcerosa mit TNF- α Antagonisten (Adalimumab, Infliximab oder Golimumab), Vedolizumab oder Ustekinumab oder mit small molecules (Tofacitinib, Filgotinib, Upadacitinib oder Ozanimod) in Frage.

Aber gerade auch bei der CU ergeben sich im klinischen Alltag große Schwierigkeiten die oben genannten Therapieziele mit steroidfreier Remission und normaler Lebensqualität (QoL) zu erreichen, was in einer großen Krankenkassenanalyse aus Deutschland bei CU-Patienten mit Biologika gezeigt werden konnte (9). Bei 574 CU-Patienten mit einer neu eingeleiteten „advanced therapy“ (Biologika/small molecules) fanden sich nach 12 Monaten bei 75% der Patienten Indikatoren eines inadäquaten Ansprechens („inadequate response“). Als Ausdruck dieser Probleme fand sich dabei im Zeitraum von 12 Monaten eine reduzierte Therapieadhärenz mit einem Therapieabbruch der Biologika-Therapie in 38%, einem Wechsel auf ein anderes Biologikum in 26% und ein verlängerter Steroidgebrauch in 36% der Patienten.

Krankenkassendaten haben zwar die Schwäche, dass keine direkten klinischen Daten erhoben werden können, dafür spiegeln diese aber in

<p>breiter Weise die realen populationsbasierten Verhältnisse in Deutschland bei CU-Patienten wider. Diese Ergebnisse zeigen trotz der schon am Markt verfügbaren Biologika/small molecules ein hohes Ausmaß von „unmet needs“ in der CU-Behandlung mit der Notwendigkeit für weitere Biologika/small molecules, insbesondere auch mit verschiedenen „modes of action“ (MoA), um die Therapieziele dennoch erreichen zu können.</p>	
<p>Die Notwendigkeit diese verschiedenen Biologika/small molecules in die zu erwägenden Therapieoptionen mit einzubeziehen wird so auch in der deutschen S3-DGVS-CU-Leitlinie von 2022 (10) und in der aktuellen europäischen Leitlinie der European Crohn's & Colitis Organisation (11) dargestellt. In beiden Leitlinien (10, 11) wird aktuell noch nicht zu Upadacitinib wegen der erst vor kurzem erfolgten Zulassung Stellung genommen.</p> <p>Zusätzlich wird in der deutschen S3-DGVS Leitlinie auf die besondere Situation der steroidabhängigen CU mit nicht ausreichender Wirkung des Mesalalazins nicht nur als oraler Therapie, sondern zusätzlich auch kombiniert als orale und rektale Mesalazin-Therapie mit der Möglichkeit der Therapieeskalation auch innerhalb der konventionellen Therapien mit Azathioprin hingewiesen (10).</p> <p>Mit der Zulassung neuer „advanced therapies“ erfolgte jetzt von der Steuergruppe der S3-CU-Leitlinie in 2022 ein Vorschlag für ein update der DGVS-Leitlinie, um auch die neuen small molecules (Filgotinib und Ozanimod) in die Empfehlungen mit aufnehmen zu können, welches jetzt unter den Experten bis zum 31.03.22 abgestimmt wurde und jetzt als Konsultationsfassung seit Juli 2022 online verfügbar ist (10). Es wurden 9 Empfehlungen neu abgestimmt, hier beispielhaft drei neu formulierte Statements für die CU-Therapie in der Leitlinie, die im Zusammenhang mit dieser Stellungnahme auch mit der Beschreibung der verschiedenen Gruppen innerhalb der „advanced therapies“ von Relevanz sind:</p>	

Empfehlung 3.30 (modifiziert 2019, 2020 und 2022)

Patienten mit einer steroidabhängigen Colitis ulcerosa sollten mit Azathioprin/Mercaptopurin (Evidenzgrad 2), JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib) (Evidenzgrad 2), Ozanimod (Evidenzgrad 2), TNF-Antikörpern (Adalimumab, Golimumab, Infliximab) (Evidenzgrad 1) (im Fall von Infliximab ggf. kombiniert mit einem Thiopurin) (Evidenzgrad 2), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder mit Vedolizumab (Evidenzgrad 2) behandelt werden*. Empfehlungsgrad B, starker Konsens

*Die Medikamente sind alphabetisch gereiht. Wenn nicht anders angegeben, impliziert diese Reihung keine Priorisierung für den klinischen Einsatz

Patienten mit einer steroidabhängigen Colitis ulcerosa sollten mit Azathioprin/Mercaptopurin (Evidenzgrad 2), Filgotinib (Evidenzgrad 2), Ozanimod (Evidenzgrad 2), TNF-Antikörpern (Evidenzgrad 1) (im Fall von Infliximab ggf. kombiniert mit einem Thiopurin (Evidenzgrad 2), Tofacitinib (Evidenzgrad 2), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder mit Vedolizumab (Evidenzgrad 2) behandelt werden*.

Empfehlungsgrad B

*Die Medikamente sind alphabetisch gereiht. Wenn nicht anders angegeben impliziert diese Reihung keine Priorisierung für den klinischen Einsatz

Empfehlung 3.26 (modifiziert 2019, 2020 und 2022)

Leitlinie der aktualisierten S3-Leitlinie Colitis ulcerosa, Juli 2022 69
Patienten mit einer Colitis ulcerosa mit mittelschwerer bis schwerer Krankheitsaktivität, die unzureichend auf die Behandlung mit systemischen Steroiden ansprechen bzw. bei denen Kontraindikationen oder Intoleranzen vorliegen, sollten mit Ciclosporin (Evidenzgrad 2), JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib)

(Evidenzgrad 2), Ozanimod (Evidenzgrad 2), Tacrolimus (Evidenzgrad 2), TNF-Antikörpern (Adalimumab, Golimumab, Infliximab) (Evidenzgrad 1) (im Fall von Infliximab vorzugsweise kombiniert mit einem Thiopurin) (Evidenzgrad 2), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder Vedolizumab (Evidenzgrad 2) behandelt werden. Empfehlungsgrad B, Konsens Bei der Therapieentscheidung sollte eine Proktokolektomie mit in Erwägung gezogen werden. Expertenkonsens, Konsens
***Die Medikamente sind alphabetisch gereiht. Wenn nicht anders angegeben impliziert diese Reihung keine Priorisierung für den klinischen Einsatz**

Empfehlung 3.34 (modifiziert 2019, 2020 und 2022)

Bei Patienten, die auf eine Induktionstherapie mit JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib) (Evidenzgrad 2), Ozanimod (Evidenzgrad 2), TNF-Antikörpern (Adalimumab, Golimumab, Infliximab) (Evidenzgrad 1) (im Falle von Infliximab ggf. in Kombination mit Azathioprin) (Evidenzgrad 2), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder Vedolizumab (Evidenzgrad 1) ansprechen, sollte eine remissionserhaltende Therapie mit den jeweiligen Substanzen fortgesetzt werden.

Empfehlungsgrad B, starker Konsens

***Die Medikamente sind alphabetisch gereiht. Wenn nicht anders angegeben impliziert diese Reihung keine Priorisierung für den klinischen Einsatz**

Damit wird auch in dieser aktualisierten S3-DGVS-CU-Leitlinie aus 2022 die Bedeutung der neuen Therapien mit small molecules, mittelbar auch die Gruppe der JAKi mit Upadacitinib, in der CU-Therapie bei komplexen CU-Patienten dargestellt.

Die dargestellten Probleme in der Therapie auch mit den unmet needs und den neuen S3 Leitlinien Statements zeigen den Bedarf nach neuen Therapien, um für Patienten, die auf die z.B. auf eine erste Biologika-Therapie nicht mehr ausreichend ansprechen, sinnvolle Optionen zu haben.

--	--

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Bernd Bokemeyer und Prof. Dr. Britta Siegmund

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2.1-2.5 Nutzen bewertung	<p>Nachfolgend soll aus Sicht der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) die Frage erörtert werden, ob der Einsatz von Upadacitinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen 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.</p> <p>In Analogie zum Zulassungsstatus und zur Nutzenbewertung des IQWiG soll diese Betrachtung für die nachfolgend genannten zwei Patientengruppen dargestellt werden:</p> <p>1. Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie nach G-BA:</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie nach G-BA:

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

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

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

Upadacitinib ist zwar in der Induktions- und Erhaltungs-Therapie der bio-naïven und bio-erfahrenen CU-Patienten effektiv (4), aber bezüglich der Fragestellung **ad 1)** liegen keine Studien zum direkten

<p>Vergleich von Upadacitinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (anti-TNF-α-Antikörper, Vedolizumab oder Ustekinumab) vor, welche den erforderlichen Einschlusskriterien (randomisierte kontrollierte Studie mit einer Mindestdauer von 12 Monaten und) entsprechen.</p> <p>Zusätzlich liegt im Antrag des pharmazeutischen Unternehmens eine Beschreibung eines indirekten Vergleiches zum möglichen Zusatznutzen über einen Brückenkompator-Arm vor, der aber wegen der nicht ausreichenden Vergleichbarkeit der Studien und auf-grund der unterschiedlichen Studiendesigns so nicht die geforderten Kriterien des G-BA für eine Zusatznutzen erfüllen kann, was auch im vorliegenden IQWiG Bericht genauso beurteilt wurde.</p> <p>Auch ein indirekter Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit dem Brückenkompator Placebo kann also so keinen definierten Zusatznutzen zeigen.</p> <p>Für diese Biologika-naïven CU-Patienten mit einem Versagen der konventionellen Therapie ergibt sich auch aufgrund der Leitlinien (10, 11) mit den dort bewerteten bestehenden Möglichkeiten einer First-Line Therapie keine unmittelbare Empfehlung hier Upadacitinib bevorzugt einzusetzen. Darüber hinaus gibt es momentan nur sehr begrenzte Real-World Evidence (RWE)-Beschreibungen zur Upadacitinib-Anwendung bei der Colitis ulcerosa. Hier gibt es nur eine Beschreibung mit 23 UC-Patienten aus den USA, die auf Upadacitinib bei eher schwerem Verlauf, überwiegend auch mit Biologika-Vortherapie, dann ein relativ günstiges Ansprechen zeigten (12). Demgegenüber gibt es aber zahlreiche breite RWE-Erfahrungen mit den schon seit Jahren eingeführten anderen</p>	
--	--

Biologika im Sinne einer First-line und advanced step-up Eskalationstherapie, die so für Upadacitinib nicht zur Verfügung stehen und so deshalb auch den First-Line Einsatz nach dem Versagen einer alleinigen konventionellen Therapie nach der momentanen Datenlage nicht als sinnvoll erscheinen lassen (13).

Vielleicht könnte sich hierzu im klinischen Umgang allerdings als Ausnahme eine besondere Situation dann ergeben, wenn unbedingt aus individuellen Patientengründen oder bei einer Steroidunverträglichkeit eine Steroidtherapie beim Versagen der konventionellen Therapie unbedingt vermieden werden soll, dann könnte in diesem Fall eine direkte Therapieinduktion mit JAKi, hier dann evtl. auch Upadacitinib, eine gute Therapieoption sein.

Für die Zukunft könnte hier allerdings zusätzlich für die Auswahl der first-line Therapie, die sich mehrenden Untersuchungen eine Rolle spielen, die Hinweise zeigen, dass das Versagen auf eine oder mehrere Biologika-Therapien auch eine Veränderung an den Zytokin-Rezeptorexpression bei diesen Patienten bedingen könnte, so dass spätere Therapien dann nicht mehr so gut ansprechen könnten (13, 14, 15). Dies könnte dann auch dann zu einer verstärkten Diskussion führen, doch dann auch schon in der first-line Situation solche Therapien, wie die JAKi, auch primär bei bio-naïven Patienten verstärkt einzusetzen. Dies sind aber momentan noch im wesentlichen Laborergebnisse, die erst noch in der klinischen Anwendung bestätigt werden müssen.

Auch das neue Konzept der „Disease Clearance“ mit diesem angestrebten Ziel mit der Kombination aus klinischer Remission verbunden mit endoskopischer und histologischer Remission

diskutiert den Sinn einer frühen first-line hoch-effektiven Biologika/small molecule Therapie als möglichen anzustrebenden Ansatz, um auch damit dann einen besseren Langzeitverlauf zu haben (16). Aber auch hier müssen erst noch die notwendigen klinischen Studien zur Bestätigung dieses Konzeptes abgewartet werden.

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

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

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

Bezüglich dieser Fragestellung liegen keine Studien zum direkten Vergleich von Upadacitinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (anti-TNF- α -Antikörper, Vedolizumab, Ustekinumab, Tofacitinib oder Filgotinib) vor, die vorher auf Biologika nicht mehr ein ausreichendes Ansprechen gezeigt hatten, welche den erforderlichen Einschlusskriterien (randomisierte

kontrollierte Studie mit einer Mindestdauer von 12 Monaten) entspricht.

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

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

Aufgrund dieser Nebenwirkungen wird diese operative Therapieoption oftmals von den Patienten abgelehnt und alternative therapeutische Optionen, wenn vorher z.B. eine anti-TNF Therapie nicht oder nicht mehr erfolgreich war, gerade auch mit einem anderen Mode of Action (MoA) gewünscht. Hier hat deshalb auch Upadacitinib sicherlich seinen Stellenwert, da durch den neuen MoA eine weitere sinnvolle Alternative beim Versagen einer Vor-Biologika-Therapie, wie nach anti-TNF, Vedolizumab oder

<p>Ustekinumab zur Verfügung steht, da Upadacitinib in der Placebo-kontrollierten Zulassungsstudie bei der Induktion und in der Erhaltungsphase eine deutliche Effektivität gegenüber Placebo im Hinblick auf die klinische Aktivität und auch auf die Verbesserung der QoL zeigte (4). Weitere Daten zu Upadacitinib (5, 13) unterstreichen und ergänzen die Daten der Zulassungsstudie (4) im Hinblick auf die Effektivität einer Langzeitanwendung mit einer hohen Rate an Erhalt der nach der Induktion eingetretenen Effektivität und dem relativ raschen Wirkungseintritt von Upadacitinib.</p> <p>Diese Daten weisen auch auf eine gute klinische Wirksamkeit der Upadacitinib Therapie bei Biologika-erfahrenen CU-Patienten hin, wenn auch aktuell nur begrenzte Daten aus einem Real World Setting bei der Colitis ulcerosa vorliegen (12).</p> <p>Die Wertigkeit von Upadacitinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle immunmodulierende Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder nicht vertragen haben ist, ist aufgrund der vorgelegten Daten aus den Zulassungsstudien (4) wissenschaftlich gesichert.</p> <p>Nicht adressiert wurde bislang der Direktvergleich einer Therapie mit Upadacitinib mit einer individuell noch nicht genutzten Therapielinie (wie z.B. einem zweiten TNF-Blocker nach <i>Sekundärversagen</i> des primär eingesetzten TNF-Blockers oder von Vedolizumab, Ustekinumab, Tofacitinib oder Filgotinib). Wie bereits erwähnt, kann daher kein genereller Zusatznutzen gegenüber den zugelassenen Therapieoptionen belegt werden.</p>	
--	--

Auch ein indirekter Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit dem Brückenkomparator Placebo kann aufgrund der unterschiedlichen Studiendesigns nicht gezogen werden, wie dies auch im IQWiG Report beschrieben wurde.

Dennoch gibt es für Upadacitinib auch unter Abwägung der Safety-Diskussionen nach der PRAC-Stellungnahme der EMA sicherlich einen wichtigen Stellenwert in der Colitis ulcerosa Therapie, gerade bei den mit Biologika vorbehandelten Patienten, um hier beim Sekundärversagen der Vor-Therapie doch noch eine anhaltende Remission erreichen, oder um unbedingt einen Steroidgebrauch in der Erhaltungstherapie, wie das noch häufig fälschlicherweise in Deutschland/Europa so gemacht wird (2), vermeiden zu können.

Für Upadacitinib in der CU-Therapie könnte sich daraus dennoch nach § 5 Abs. 7 AM-NutzenV ein indirekter Zusatznutzen dadurch ergeben, dass eben weitere unterschiedliche Biologika/small molecules mit verschiedenen MoAs benötigt werden, um die häufig bei den CU-Patienten noch nicht erreichten Therapieziele doch im Einzelfall noch erreichen zu können. Dadurch könnten sich dadurch dann hier Anhaltspunkte für einen doch bestehenden Zusatznutzen für Upadacitinib auf Grund verschiedener Eigenschaften, wie des relativ neuen MoA, der oralen Verabreichung und des schnellen Wirkungseintritts als geringer Zusatznutzen (geringer Zusatznutzen: bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapeutischen Nutzens, z.B. durch eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen oder eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen) und nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen

	<p>(nicht quantifizierbarer Zusatznutzen: die wissenschaftliche Datenlage lässt keine Quantifizierung zu) bei dieser Biologika-erfahrenen Patientengruppe ergeben.</p>	
<p>4.4 Kosten der Therapie für die gesetzlichen Krankenkassen</p>	<p>Die Kosten der aufgelisteten verschiedenen Therapieoptionen von Biologika/small molecules bei der CU sind zwar im Hinblick auf die Preise in der Lauer-Taxe nachvollziehbar, in Bezug auf die wirklich von den gesetzlichen Krankenkassen gezahlten Beträge sind diese Angaben aber nicht ganz korrekt, was ja auch das große Problem für die im niedergelassenen Bereich verordnenden Gastroenterologen ist, denn einerseits soll die Therapie nach SGB V ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sein, aber die von den Krankenkassen wirklich gezahlten Beträge sind wegen der nicht offen gelegten Rabattvertragsvereinbarungen zwischen Kostenträgern und Pharmaindustrie für den Verordner nicht bekannt, so dass dieser für die Verordnung zwar eine wirtschaftliche Verantwortung übernehmen muss, was er eigentlich gar nicht kann, da er die real im Rabattvertrag jeweils vereinbarten Beträge für das jeweilige Medikament nicht kennt.</p> <p>Zudem wird der verordnende Arzt noch durch die Wirtschaftlichkeitsvereinbarungen in den jeweiligen KV-Regionen auf der Basis der Arzneimittelvereinbarungen von KV und Krankenkassen eingeschränkt.</p> <p>Diese grundsätzlichen Probleme mit der fehlenden Betrachtung der Rabattverträge sind bei der Beurteilung der Tabelle 4.4 zu den Kosten der Biologika/small molecule Therapie unbedingt zu beachten.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Selinger et al. A multi-centre audit of excess steroid use in 1176 patients with inflammatory bowel disease, *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, Volume 46, Issue 10, November 2017, Pages 964-973
2. Blumenstein I, Luegering A, Fischer I, Hammer L, Rath S, Bokemeyer B: STEROID USE IN A HIGH PROPORTION OF IBD PATIENTS – FIRST RESULTS FROM THE GERMAN COHORT OF THE IBD-DICE STUDY (P0436); *UEG Journal*, Vol 10 (58), 749, October 2022
3. Bokemeyer B. Addressing unmet needs in inflammatory bowel disease. *Drug Discov Today*. 2015;20(9):1037-9
4. Danese S, Vermeire S, Zhou W, Pangan AL, Siffledeen J, Greenbloom S, Hébuterne X, D'Haens G, Nakase H, Panés J, Higgins PDR, Juillerat P, Lindsay JO, Loftus EV Jr, Sandborn WJ, Reinisch W, Chen MH, Sanchez Gonzalez Y, Huang B, Xie W, Liu J, Weinreich MA, Panaccione R.; Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials. *Lancet*. 2022 Jun 4;399(10341):2113-2128. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00581-5. Epub 2022 May 26. PMID: 35644166
5. Napolitano M, D'Amico F, Ragaini E, Peyrin-Biroulet L, Danese S.; Evaluating Upadacitinib in the Treatment of Moderate-to-Severe Active Ulcerative Colitis: Design, Development, and Potential Position in Therapy. *Drug Des Devel Ther*. 2022 Jun 17;16:1897-1913. doi: 10.2147/DDDT.S340459. eCollection 2022. PMID: 35747444
6. <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-24-27-october-2022>
7. Høivik ML, Bernklev T, Solberg IC, Cvancarova M, Lygren I, Jahnsen J, Moum B; IBSEN Study Group. Patients with Crohn's disease experience reduced general health and vitality in the chronic stage: ten-year results from the IBSEN study. *J Crohns Colitis*. 2012 May;6(4):441-53. doi: 10.1016/j.crohns.2011.10.001. Epub 2011 Nov 9.
8. Høivik ML¹, Moum B, Solberg IC, Henriksen M, Cvancarova M, Bernklev T; IBSEN Group. Work disability in inflammatory bowel disease patients 10 years after disease onset: results from the IBSEN Study. *Gut*. 2013 Mar;62(3):368-75. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302311. Epub 2012 Jun 20.
9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35134912/> Bokemeyer B, Picker N, Wilke T, Rosin L, Patel H. Inadequate Response, Treatment Patterns, Health Care Utilization, and Associated Costs in Patients With Ulcerative Colitis: Retrospective Cohort Study Based on German Claims Data. *Inflamm Bowel Dis*. 2022 Feb 4;izab330. doi: 10.1093/ibd/izab330. Online ahead of print. PMID: 35134912
10. Kucharzik T, Dignass AU, Atreya R, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K, Kannengießer K, Kienle P, Langhorst J, Lügering A, Schreiber S, Stallmach A, Stein J, Sturm A, Teich N, Siegmund B; Collaborators: Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa – Living Guideline. *Z Gastroenterol*. 2020 Dec;58(12):e241-e326. doi: 10.1055/a-1296-3444. Epub 2020 Dec 1. PMID: 33260237 und Konsultationsfassung Juli 2022 der Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa (Version 4.0) Juli 2022 – AWMF-Registriernummer: 021-009

11. Tim Raine, Stefanos Bonovas, Johan Burisch, Torsten Kucharzik, Michel Adamina, Vito Annese, Oliver Bachmann, Dominik Bettenworth, Maria Chaparro, Wladyslawa Czuber-Dochan, Piotr Eder, Pierre Ellul, Catarina Fidalgo, Gionata Fiorino, Paolo Gionchetti, Javier P Gisbert, Hannah Gordon, Charlotte Hedin, Stefan Holubar, Marietta Iacucci, Konstantinos Karmiris, Konstantinos Katsanos, Uri Kopylov, Peter L Lakatos, Theodore Lytras, Ivan Lyutakov, Nurulamin Noor, Gianluca Pellino, Daniele Piovani, Edoardo Savarino, Francesco Selvaggi, Bram Verstockt, Antonino Spinelli, Yves Panis, Glen Doherty. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 16, Issue 1, January 2022, Pages 2–17, <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab178>
Published: 12 October 2021
12. Chowla, Navreet; Tariq, Raseen; Aggarwal, Manik; Shmais, Manar; Bruining, David; Loftus, Edward Jr; S99: Upadacitinib in the Treatment of Ulcerative Colitis. Initial Real-World Experience From a Tertiary Care Center. *The American Journal of Gastroenterology* 117(): p S26, December 2022. | DOI: 10.14309/01.ajg.0000897904.38006.fd
13. Juillerat P, Grueber MM, Ruetsch R, Santi G, Vuillèmoz M, Michetti P.; Positioning biologics in the treatment of IBD: A practical guide - Which mechanism of action for whom?. *Curr Res Pharmacol Drug Discov.* 2022 Apr 28;3:100104. doi: 10.1016/j.crphar.2022.100104. eCollection 2022. PMID: 35570855
14. Eftychi C., Schwarzer R., Vlantis K., Wachsmuth L., Basic M., Wagle P., Neurath M.F., Becker C., Bleich A., Pasparakis M. Temporally distinct functions of the cytokines il-12 and il-23 drive chronic colon inflammation in response to intestinal barrier impairment. *Immunity.* 2019;51(2):367–380
15. Veny M., Esteller M., Ricart E., Pique J.M., Panes J., Salas A. Late crohn's disease patients present an increase in peripheral th17 cells and cytokine production compared with early patients. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010;31(5):561–572
16. Solitano V, D'Amico F, Zacharopoulou E, Peyrin-Biroulet L, Danese S; Early Intervention in Ulcerative Colitis: Ready for Prime Time. *J Clin Med.* 2020 Aug 14;9(8):2646. doi: 10.3390/jcm9082646. PMID: 32823997

5.9 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Datum	22. Dezember 2022
Stellungnahme zu	Upadacitinib (Colitis ulcerosa), Nr. 1469, A22-91, Version 1.0, Stand: 29.11.2022
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Die Colitis ulcerosa (CU) gehört zu den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED). Die chronische Entzündung der Dickdarmmukosa beginnt bei der CU charakteristischerweise unmittelbar hinter dem Anus und setzt sich kontinuierlich nach proximal in Richtung Dünndarm fort. Leitsymptome der Erkrankung sind blutige Durchfälle und krampfartige Schmerzen. Zumeist wechseln sich Exazerbationen mit Phasen der Remission ab.</p> <p>Zur Aktivitätsbeurteilung der CU kann der Mayo-Score herangezogen werden. Dieser beinhaltet sowohl klinische (Stuhlfrequenz, rektaler Blutabgang, globale ärztliche Einschätzung) als auch endoskopische Charakteristika. Jede Domäne wird durch ein Scoring System von 0 (normal/ keine Beschwerden) bis 3 (starke Beschwerden) kategorisiert, entsprechend einem Gesamtscore von 0 bis 12 Punkten. Der adaptierte Mayo-Score beinhaltet nicht die Domäne „globale ärztliche Einschätzung“. Sein Wertebereich reicht deshalb von 0 bis 9 Punkten.</p> <p><u>Arzneimittel</u></p> <p>Upadacitinib ist seit Juli 2022 zugelassen zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit einer mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Upadacitinib ist ein selektiver reversibler Januskinase-Inhibitor, der in Deutschland seit 2020 auf dem Markt ist. Er war bislang zugelassen für Patienten mit rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis, atopischer Dermatitis und axialer Spondylarthritis.</p> <p>Bei der CU werden proinflammatorische Signale über den Januskinase(JAK)-Signal Transducers und Activators of Transcription(STAT)-Signalweg vermittelt. Upadacitinib bindet vorrangig an JAK1. Die JAK1-Hemmung soll die proinflammatorische Signalkaskade mehrerer Zytokine, vor allem von Interleukin 5 und Interleukin 13, unterbrechen. Hierdurch soll bei CU eine klinische und endoskopische Remission der Entzündung erreicht werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
IQWiG Dossier- bewertung S. I.9	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Der Zusatznutzen von Upadacitinib wird bewertet bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa. Die genaue Fragestellung der Dossierbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Upadacitinib</p> <table border="1" data-bbox="331 756 1200 1283"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 756 450 826">Fragestellung</th> <th data-bbox="450 756 790 826">Indikation</th> <th data-bbox="790 756 1200 826">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="331 826 1200 874">Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa^b</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 874 450 1066">1</td> <td data-bbox="450 874 790 1066">Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben</td> <td data-bbox="790 874 1200 1066">ein TNF-α-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Vedolizumab oder Ustekinumab^c</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 1066 450 1283">2</td> <td data-bbox="450 1066 790 1283">Patientinnen und Patienten, die auf ein Biologikum^d unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben</td> <td data-bbox="790 1066 1200 1283">ein Wechsel der Therapie auf Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder einen TNF-α-Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab), jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n)^{c,e}</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="331 1283 1200 1399">a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). In den Fällen, in denen der pharmazeutische Unternehmer (pU) aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p>	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 diese nicht vertragen haben	ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Vedolizumab oder Ustekinumab ^c	2	Patientinnen und Patienten, die auf ein Biologikum ^d unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben	ein Wechsel der Therapie auf Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder einen TNF- α -Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab), jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n) ^{c,e}	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
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 diese nicht vertragen haben	ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Vedolizumab oder Ustekinumab ^c												
2	Patientinnen und Patienten, die auf ein Biologikum ^d unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben	ein Wechsel der Therapie auf Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder einen TNF- α -Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab), jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n) ^{c,e}												

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>b. Es wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten, die weiterhin für eine medikamentöse Therapie infrage kommen, die operative Resektion eine patientenindividuelle Einzelfallentscheidung bei Bedarf darstellt, die nicht den Regelfall abbildet und daher für die Bestimmung der ZVT nicht zu berücksichtigen ist.</p> <p>c. Sofern Infliximab eingesetzt wird, sollte es ggf. in Kombinationstherapie mit einem Thiopurin eingesetzt werden. Kortikosteroide werden grundsätzlich zur Schubtherapie als angemessen angesehen. Die Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der Umsetzung der ZVT.</p> <p>d. Der G-BA benennt als Biologikum: TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor.</p> <p>e. 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>TNF: Tumornekrosefaktor</p> <p>Bei der CU mit mittelschwerer bis schwerer Krankheitsaktivität gilt als „konventionelle“ Induktionstherapie die Gabe systemischer Kortikosteroide. Bei unzureichendem Ansprechen auf systemische Kortikosteroide empfiehlt die Leitlinie der DGSV (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten) die Behandlung mit einem Biologikum (TNF-α-Antikörper, Vedolizumab, Ustekinumab) oder mit Tofacitinib (1). Bei dem TNF-α-Antikörper Infliximab sollte möglichst eine Kombinationstherapie mit Azathioprin erfolgen.</p> <p>Sprechen Patienten auch unzureichend auf ein Biologikum an, wird im Allgemeinen auf eine andere Substanzgruppe innerhalb der Biologika gewechselt. Der JAK-Kinase-Inhibitor Tofacitinib ist aufgrund seines Sicherheitsprofils (2) ein Reservetherapeutikum, das erst nach Versagen der Biologika eingesetzt wird. Statt eines weiteren medikamentösen Therapieversuchs sollte laut DGSV-Leitlinie immer auch die Indikation</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einer Proktokolektomie geprüft werden. Bei schwerer bis fulminanter CU kann außerdem eine Therapie mit Calcineurininhibitoren erwogen werden, insbesondere wenn die Erkrankungsschwere ein rasches Therapieansprechen erfordert, um eine Proktokolektomie zu vermeiden beziehungsweise um diese in einen Zeitraum mit geringer Entzündungsaktivität zu verschieben.</p> <p>Spricht ein Patient auf die Induktionstherapie an, wird im Allgemeinen die Behandlung für den Remissionserhalt fortgesetzt. Aufgrund schwerer unerwünschter Wirkungen sind systemische Kortikosteroide und Calcineurininhibitoren jedoch nicht für eine dauerhafte Therapie geeignet. Nach Remissionsinduktion mit systemischen Kortikosteroiden oder Calcineurininhibitoren erfolgt deshalb überlappend eine Therapieumstellung auf eine neue Substanz. Hierbei können auch Thiopurine eingesetzt werden.</p> <p>Zusammenfassend stehen zur Remissionsinduktion systemische Kortikosteroide, Biologika (TNF-α-Antikörper, Vedolizumab, Ustekinumab), Tofacitinib und Calcineurininhibitoren zur Verfügung. Für den Remissionserhalt stellen Biologika, Tofacitinib und Thiopurine therapeutische Optionen dar. Die Auswahl des Arzneimittels erfolgt individuell in Abhängigkeit von dem Nebenwirkungsspektrum, der Schnelligkeit des Wirkungseintritts, dem Patientenalter, der Schwere der Erkrankung, den Vorbehandlungen und den Begleiterkrankungen.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ wären folgende Präzisierungen bzw. Ergänzungen bei der Festlegung der ZVT wünschenswert:</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Die vom G-BA festgelegte ZVT unterscheidet nicht zwischen Induktions- und Erhaltungstherapie, obgleich diese Differenzierung in Leitlinien zur CU etabliert ist. 2. Die ZVT thematisiert nicht das Behandlungssetting. Die CU mit schwerer Krankheitsaktivität erfordert eine stationäre Behandlung, um eine adäquate supportive Therapie zu gewährleisten. 3. Die ZVT definiert nicht, was unter „konventioneller“ Therapie zu verstehen ist. Es ist unklar, ob sowohl Thiopurine (Azathioprin und 6-Mercaptopurin) als auch Calcineurininhibitoren (Cyclosporin und Tacrolimus) und Tofacitinib als „konventionelle“ Therapie gelten. 4. Calcineurininhibitoren und Thiopurine werden nicht als Option der Induktions- bzw. Erhaltungstherapie benannt. 	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. I.11–I.13</p> <p>Dossier pU, Modul 4A S. 104–141</p>	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Die Zulassungsstudien vergleichen Upadacitinib gegen Placebo. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legt einen adjustierten indirekten Vergleich mit Ustekinumab über den Brückenkomparator Placebo vor. Aufseiten der Intervention werden hierfür insbesondere die Erhaltungsstudie U-ACHIEVE (Substudie 3) und auf der Vergleichsseite die Studie UNIFI herangezogen.</p> <p>Design der Studien zu Upadacitinib (U-ACHIEVE/U-ACCOMPLISH)</p> <p><u>Studiendesign</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • multizentrische, doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) zum Vergleich von Upadacitinib mit Placebo • 3 Induktionsstudien: 	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> ○ U-ACHIEVE Substudie 1 (Phase-IIb-Dosierungsstudie): Randomisierung 1:1:1:1 zu Upadacitinib 7,5 mg, 15 mg, 30 mg, 45 mg und Placebo ○ U-ACHIEVE Substudie 2 und U-ACCOMPLISH (Phase-III-Studien): Randomisierung 2:1 zu Upadacitinib 45 mg und Placebo ○ U-ACHIEVE Substudie 3 (Erhaltungsstudie mit re-randomisierten Patienten aus den Induktionsstudien, die auf eine Therapie klinisch angesprochen haben): Randomisierung 1:1:1 zu Upadacitinib 15 mg, Upadacitinib 30 mg und Placebo <p><u>Studiendauer</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening 5 Wochen • doppelblinde Induktionsbehandlung für 8 Wochen (U-ACHIEVE Substudie 1, U-ACHIEVE Substudie 2 und U-ACCOMPLISH) • offene Behandlung mit Upadacitinib für 8 Wochen bei fehlendem Ansprechen während der doppelblinden Induktionsbehandlung (U-ACHIEVE Substudie 2 und U-ACCOMPLISH) • Erhaltungstherapie 52 Wochen (U-ACHIEVE Substudie 3) • Nachbeobachtung 30 Tage <p><u>Studienpopulation</u></p> <p>In den drei <u>Induktionsstudien</u> erhielten 1097 Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation (378 Patienten Placebo, 719 Patienten Upadacitinib 45 mg).</p> <p>Für die Bewertung der Effektivität der Erhaltungstherapie wird eine Teilpopulation der Patienten aus der U-ACHIEVE Substudie 3 herangezogen. Diese sogenannte <u>Analysepopulation</u> umfasst die ersten 451 randomisierten Patienten, die ab Amendment 3 des Studienprotokolls</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(Verlängerung der Erhaltungsphase von 44 Wochen auf 52 Wochen) in die Studie aufgenommen wurden und klinisch auf Upadacitinib 45 mg in der Induktionsphase angesprochen hatten ((3), S. 17). Die Analysepopulation verteilt sich 1:1:1 auf die drei Studienarme:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Upadacitinib 15 mg: n = 148 • Upadacitinib 30 mg: n = 154 • Placebo: n = 149 <p>Der pU bewertet die Sicherheit der Erhaltungstherapie in der <u>Safety Population</u> (n = 746), in die alle Patienten der U-ACHIEVE Substudie 3 einfließen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, unabhängig davon, unter welchem Studienprotokoll sie in die Studie eingeschlossen wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Upadacitinib 15 mg: n = 250 • Upadacitinib 30 mg: n = 251 • Placebo: n = 245 <p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • mittelschwere bis schwere aktive CU, operationalisiert als adaptierter Mayo-Score mit einem Wert von 5 bis 9 sowie Subscore des endoskopischen Befunds von 2 oder 3 Punkten • kein adäquates Ansprechen auf mindestens eine konventionelle oder biologische Therapie • Alter ≥ 16 bis ≤ 75 Jahre, wobei jugendliche Patienten ≤ 18 Jahre ein Körpergewicht von ≥ 40 kg und ein Tanner-Stadium von 5 aufweisen müssen <p><u>Primäre Endpunkte</u></p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • klinische Remission in Woche 8 (Induktionsstudien) bzw. Woche 52 (Erhaltungsstudie), operationalisiert als adaptierter Mayo-Score ≤ 2 mit einem Subscore der Stuhlfrequenz ≤ 1 und nicht größer als Baseline, einem Subscore für rektale Blutungen = 0 und einem endoskopischem Subscore ≤ 1 <p>Design der Studie zu Ustekinumab (UNIFI)</p> <p>Die RCT UNIFI besteht wie die RCT U-ACHIEVE aus einer Induktionsphase und einer anschließenden Erhaltungsphase, in die nur Patienten mit einem klinischen Ansprechen auf das Prüfpräparat eingeschlossen wurden. In der Induktionsphase erfolgte eine Randomisierung 1:1:1 zu Ustekinumab einmalig 130 mg i.v. (n = 320), Ustekinumab einmalig gewichtsadaptiert mit 6 mg/kg Körpergewicht i.v. (n = 322) und Placebo (n = 319). In der Erhaltungsphase der Studie UNIFI wurden die Patienten 1:1:1 zu 90 mg Ustekinumab alle 12 Wochen (n = 172), Ustekinumab alle 8 Wochen (n = 176) und Placebo (n = 175) randomisiert. Die Erhaltungsphase der Studie UNIFI war mit 44 Wochen etwas kürzer als in der Studie U-ACHIEVE.</p> <p>Sowohl die Studie UNIFI als auch die Studie U-ACHIEVE untersuchen als primären Endpunkt den Anteil der Patienten, die zum Ende der Erhaltungsphase eine klinische Remission erreichen. Während „klinische Remission“ in der Studie U-ACHIEVE mit Hilfe des adaptierten Mayo-Scores operationalisiert wird, bezieht sich die Studie UNIFI auf den Mayo-Gesamtscore (≤ 2 im Mayo-Gesamtscore und ≤ 1 in jedem Subscore). Auch bei dem wesentlichen Einschlusskriterium „mittelschwere bis schwere aktive CU“ erfolgt die Operationalisierung in der Studie U-ACHIEVE mittels adaptiertem Mayo-Score und in der Studie UNIFI mittels Mayo-Gesamtscore.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<p>Patientencharakteristika und Begleitmedikation in den Erhaltungsstudien U-ACHIEVE und UNIFI</p> <p><u>Patientencharakteristika</u></p> <p>In die Studien U-ACHIEVE und UNIFI wurden etwas mehr Männer als Frauen eingeschlossen. Die untersuchten Patienten waren in beiden Studien im Mittel etwa 40 Jahre alt und litten mehrjährig (durchschnittlich 8 bzw. 9 Jahre) an einer CU. Bei etwa der Hälfte der Patienten bestand eine Pankolitis. Sowohl in der Studie U-ACHIEVE als auch in der Studie UNIFI lag der Mayo-Gesamtscore bei Studienbeginn im Mittel bei 9 Punkten. Der Anteil besonders schwer erkrankter Patienten lässt sich in den Studien nicht direkt vergleichen, da eine unterschiedliche Einteilung erfolgte (Mayo-Gesamtscore > 9 in U-ACHIEVE bzw. Mayo-Gesamtscore > 10 in UNIFI). Es ist jedoch anzunehmen, dass in der Studie U-ACHIEVE mehr schwer erkrankte Patienten eingeschlossen wurden als in der Studie UNIFI (51 % mit > 9 Punkten vs. 13 % mit > 10 Punkten). In beiden Studien hatte etwa die Hälfte der Patienten als Vortherapie noch kein Biologikum erhalten. Der Anteil deutscher bzw. europäischer Patienten wird vom pU nicht angegeben.</p> <p>Tabelle 2: Patientencharakteristika in den Erhaltungsstudien U-ACHIEVE und UNIFI</p> <table border="1" data-bbox="331 1289 1205 1361"> <thead> <tr> <th></th> <th>U-ACHIEVE</th> <th>UNIFI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>n = 451</td> <td>n = 523</td> </tr> </tbody> </table>		U-ACHIEVE	UNIFI		n = 451	n = 523	
	U-ACHIEVE	UNIFI						
	n = 451	n = 523						

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Alter (MW)	43 Jahre	41 Jahre	
männliches Geschlecht	59 %	57 %		
Erkrankungsdauer (MW)	9 Jahre	8 Jahre		
Pankolitis	53 %	47 %		
Mayo-Gesamtscore, MW	9	9		
Mayo-Gesamtscore > 9	51 %	k. A.		
Mayo-Gesamtscore > 10	k. A.	13 %		
keine Vortherapie mit Biologikum	48 %	49 %		
Vortherapien > 1 Biologikum	33 %	k. A.		
MW: Mittelwert				
<p><u>Begleittherapie</u></p> <p>In beiden Studien mussten Biologika mehrere Wochen bis Monate vor Studienbeginn abgesetzt werden. Die Wash-out-Phasen unterschieden sich dabei (z. B. für Vedolizumab 8 Wochen vor Studienbeginn in U-ACHIEVE und 4 Monate vor Studienbeginn in UNIFI). Die Behandlung mit Aminosalicylaten konnte sowohl in der Studie U-ACHIEVE als auch in der Studie UNIFI fortgeführt werden. Auch die Behandlung mit Methotrexat war in beiden Studien gestattet, stellt jedoch keine leitliniengemäße Behandlung der CU dar und wurde in den Studien nahezu nicht angewandt.</p> <p>Die maximal erlaubte Kortikosteroiddosis lag zu Studienbeginn bei 30 mg (U-ACHIEVE) bzw. 20 mg (UNIFI) Prednisolonäquivalent. In beiden Studien sollten orale Kortikosteroide im Verlauf ausgeschlichen werden.</p>				

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p>Wichtige Unterschiede bestanden hinsichtlich des Einsatzes von Thiopurinen und CU-bezogenen Antibiotika: Thiopurine waren in der Studie UNIFI erlaubt, in der Studie U-ACHIEVE jedoch untersagt. Umgekehrt war in der Studie U-ACHIEVE die Gabe von CU-bezogenen Antibiotika möglich, nicht aber in der Studie UNIFI.</p> <p>Wie in Tabelle 3 dargestellt, erhielten Patienten in der Studie UNIFI deutlich häufiger Immunsuppressiva als in der Studie U-ACHIEVE. Auch orale Kortikosteroide wurden in der Studie UNIFI häufiger eingesetzt. Der pU macht keine Angaben zu CU-bezogenen Antibiotika.</p> <p>Tabelle 3: Colitis ulcerosa spezifische Therapie zu Studienbeginn in den Erhaltungsstudien U-ACHIEVE und UNIFI</p> <table border="1" data-bbox="331 842 1205 1042"> <thead> <tr> <th></th> <th>U-ACHIEVE (Substudie 3) n = 451</th> <th>UNIFI n = 523</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kortikosteroide</td> <td>38 %</td> <td>52 %</td> </tr> <tr> <td>Aminosalicylate</td> <td>67 %</td> <td>71 %</td> </tr> <tr> <td>Immunsuppressiva</td> <td>< 1 %</td> <td>27 %</td> </tr> </tbody> </table>		U-ACHIEVE (Substudie 3) n = 451	UNIFI n = 523	Kortikosteroide	38 %	52 %	Aminosalicylate	67 %	71 %	Immunsuppressiva	< 1 %	27 %	
	U-ACHIEVE (Substudie 3) n = 451	UNIFI n = 523												
Kortikosteroide	38 %	52 %												
Aminosalicylate	67 %	71 %												
Immunsuppressiva	< 1 %	27 %												
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. I.13–I.15</p> <p>Dossier pU, Modul 4A S.141</p>	<p><u>Eignung der Studien zur Nutzenbewertung</u></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist der vorgelegte indirekte Vergleich aus folgenden Gründen für die Nutzenbewertung ungeeignet:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Entsprechend den aktuellen Empfehlungen des PRAC (Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz) sollen JAK-Inhibitoren bei Patienten im Alter ≥ 65 Jahren, mit Nikotinabusus oder mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre und maligne Erkrankungen nur dann eingesetzt werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen (4). Eine schwere CU 	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>												

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>geht bereits unabhängig von weiteren Faktoren mit einem erhöhten Karzinomrisiko einher. JAK-Inhibitoren haben bei Patienten mit CU deshalb am ehesten einen Stellenwert nach Versagen von Biologika. Es erscheint somit von besonderer Relevanz, die Effektivität und Verträglichkeit von Upadacitinib bei Patienten zu prüfen, die unzureichend auf eine biologische Therapie angesprochen haben. Die Daten der Einzelstudien zeigen insgesamt geringere Remissionsraten nach einem Versagen biologischer Therapien (siehe unten). Der pU legt jedoch für die Nutzenbewertung keine separaten Daten entsprechend den beiden Fragestellungen des G-BA vor.</p> <p>2. Die Erhaltungsstudien U-ACHIEVE und UNIFI vergleichen die Effektivität einer fortgesetzten Behandlung mit Upadacitinib bzw. Ustekinumab mit einem Behandlungsstopp bei Patienten, die zuvor während einer achtwöchigen Induktionsphase klinisch auf die jeweilige Therapie angesprochen hatten. Dies spiegelt keine klinische Entscheidungssituation wider. Es ist leitliniengerechte Praxis, bei Patienten mit schwerer CU nach klinischem Ansprechen die Behandlung fortzuführen. Für die Behandlungsentscheidung sind vielmehr Studiendaten relevant, die es ermöglichen, bei der Einleitung der Induktionstherapie die Wahrscheinlichkeit einer langfristigen Remission einzuschätzen. Dies ist aufgrund des Studiendesigns von U-ACHIEVE und UNIFI nicht möglich. Hierfür müssten die Daten aller Patienten über die gesamte Studiendauer in die Analyse einbezogen werden.</p> <p>3. Die Remissionsrate unter Placebo ist in der Studie UNIFI mehr als doppelt so hoch wie in der Studie U-ACHIEVE (25 % vs. 12%). Dies kann nicht durch die unterschiedliche Erkrankungsschwere der</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studienpopulationen erklärt werden. Vielmehr gibt es Hinweise, dass die Studie U-ACHIEVE sogar mehr schwer erkrankte Patienten einschließt als die Studie UNIFI (51 % mit > 9 Punkten vs. 13 % mit > 10 Punkten im Mayo-Gesamtscore). Die deutlich höhere Remissionsrate im Placeboarm der Studie UNIFI ist am ehesten bedingt durch die häufigere Gabe oraler Kortikosteroide (52 % vs. 38 %) sowie die hier erlaubte und bei 27 % angewandte immunmodulatorische Therapie mit Thiopurinen (vs. 0 % in der Studie U-ACHIEVE). Zudem wurden Ustekinumab und Upadacitinib zu Beginn der Erhaltungsstudien im Kontrollarm abgesetzt, ohne dass eine Wash-out-Phase vor der Re-Randomisierung erfolgte. Es ist anzunehmen, dass die immunsuppressive Wirkung von Ustekinumab länger anhält als von Upadacitinib. Insgesamt besteht aus Sicht der AkdÄ keine ausreichende Ähnlichkeit zwischen den Studien U-ACHIEVE und UNIFI, um einen validen indirekten Vergleich durchzuführen.</p>	
<p>Dossier pU, Modul 4A S.149–162, 230–247</p>	<p>Endpunkte</p> <p>Indirekter Vergleich der Effektivität in den Erhaltungsstudien</p> <p>Aus klinischer Sicht ist in dem Indikationsgebiet von Upadacitinib insbesondere der langfristige Remissionserhalt von Interesse. Auch der pU stellt die kurzfristig erfolgreiche Induktion nur ergänzend dar.</p> <p>Die Erhaltungsstudien schließen nur Patienten ein, die in den Induktionsstudien auf Upadacitinib bzw. Ustekinumab klinisch angesprochen hatten. Bei einer Therapiefortsetzung erreichten in beiden Studien signifikant mehr Patienten eine klinische Remission als nach einem Therapiestopp. Dies galt sowohl für die höhere als auch für die niedrigere Dosierung von Upadacitinib und Ustekinumab. In einem indirekten</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																							
	<p>Vergleich sieht der pU eine höhere Effektivität der Therapiefortsetzung von Upadacitinib als von Ustekinumab (siehe Tabelle 4). Da aus Sicht der AkdÄ der vorgelegte indirekte Vergleich ungeeignet zur Nutzenbewertung ist (siehe oben), wird auf die Ergebnisse hinsichtlich sekundärer Endpunkte nicht eingegangen.</p> <p>Tabelle 4: Indirekter adjustierter Vergleich zur Effektivität von Upadacitinib im Vergleich zu Ustekinumab in den Erhaltungsstudien U-ACHIEVE und UNIFI</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">U-ACHIEVE</th> <th colspan="2">UNIFI</th> </tr> <tr> <th>Upadacitinib 15 mg (n = 148)</th> <th>Placebo (n = 149)</th> <th>Ustekinumab 90 mg/Q12W (n = 172)</th> <th>Placebo (n = 175)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patienten mit klinischer Remission*</td> <td>43 %</td> <td>12 %</td> <td>40 %</td> <td>25 %</td> </tr> <tr> <td>Intervention vs. Placebo RR (95 % CI) p-Wert</td> <td colspan="2">3,52 (2,20–5,65) p < 0,0001</td> <td colspan="2">1,61 (1,17–2,21) p = 0,0034</td> </tr> <tr> <td>Upadacitinib vs. Ustekinumab RR (95 % CI) p-Wert</td> <td colspan="4">2,19 (1,24–3,87) p = 0,0070</td> </tr> <tr> <th></th> <th>Upadacitinib 30 mg (n = 154)</th> <th>Placebo (n = 149)</th> <th>Ustekinumab 90 mg/Q8W (n = 176)</th> <th>Placebo (n = 175)</th> </tr> <tr> <td>Patienten mit klinischer Remission*</td> <td>52 %</td> <td>12 %</td> <td>43 %</td> <td>25 %</td> </tr> <tr> <td>Intervention vs. Placebo</td> <td colspan="2">4,30 (2,72–6,81)</td> <td colspan="2">1,73 (1,27–2,37)</td> </tr> </tbody> </table>		U-ACHIEVE		UNIFI		Upadacitinib 15 mg (n = 148)	Placebo (n = 149)	Ustekinumab 90 mg/Q12W (n = 172)	Placebo (n = 175)	Patienten mit klinischer Remission*	43 %	12 %	40 %	25 %	Intervention vs. Placebo RR (95 % CI) p-Wert	3,52 (2,20–5,65) p < 0,0001		1,61 (1,17–2,21) p = 0,0034		Upadacitinib vs. Ustekinumab RR (95 % CI) p-Wert	2,19 (1,24–3,87) p = 0,0070					Upadacitinib 30 mg (n = 154)	Placebo (n = 149)	Ustekinumab 90 mg/Q8W (n = 176)	Placebo (n = 175)	Patienten mit klinischer Remission*	52 %	12 %	43 %	25 %	Intervention vs. Placebo	4,30 (2,72–6,81)		1,73 (1,27–2,37)		
	U-ACHIEVE		UNIFI																																						
	Upadacitinib 15 mg (n = 148)	Placebo (n = 149)	Ustekinumab 90 mg/Q12W (n = 172)	Placebo (n = 175)																																					
Patienten mit klinischer Remission*	43 %	12 %	40 %	25 %																																					
Intervention vs. Placebo RR (95 % CI) p-Wert	3,52 (2,20–5,65) p < 0,0001		1,61 (1,17–2,21) p = 0,0034																																						
Upadacitinib vs. Ustekinumab RR (95 % CI) p-Wert	2,19 (1,24–3,87) p = 0,0070																																								
	Upadacitinib 30 mg (n = 154)	Placebo (n = 149)	Ustekinumab 90 mg/Q8W (n = 176)	Placebo (n = 175)																																					
Patienten mit klinischer Remission*	52 %	12 %	43 %	25 %																																					
Intervention vs. Placebo	4,30 (2,72–6,81)		1,73 (1,27–2,37)																																						

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	RR (95 % CI) p-Wert	p < 0,0001	p = 0,0005
	Upadacitinib vs. Ustekinumab RR (95 % CI) p-Wert	2,48 (1,42–4,32) p = 0,0013	
	CI: Konfidenzintervall; Q12W: alle 12 Wochen; Q8W: alle 8 Wochen; RR: relatives Risiko *adaptierter Mayo-Score ≤ 2 mit einem Subscore der Stuhlfrequenz ≤ 1 und nicht größer als Baseline, einem Subscore für rektale Blutungen = 0 und einem endoskopischem Subscore ≤ 1		
	<p>Effektivität bei Patienten mit und ohne früheres Versagen eines Biologikums</p> <p>Eine Subgruppenanalyse der Erhaltungsstudie U-ACHIEVE unterscheidet zwischen Patienten mit und ohne früheres Versagen einer biologischen Therapie. Patienten, die in der Vorgeschichte nicht auf ein Biologikum angesprochen hatten, erreichten seltener eine langfristige klinische Remission als Biologika-naive Patienten. Dies galt insbesondere im Placeboarm (8 % vs. 18 %), aber in geringerem Ausmaß auch unter einer fortgesetzten Upadacitinib-Therapie (Upadacitinib 15 mg: 41 % vs. 44 %; Upadacitinib 30 mg: 49 % vs. 54 %).</p> <p>In der Subgruppenanalyse der Erhaltungsstudie UNIFI sind die Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne früheres Versagen einer biologischen Therapie in den Interventionsarmen deutlicher ausgeprägt (Placebo: 17 % vs. 31 %; Ustekinumab 12-wöchentlich: 23 % vs. 49 %; Ustekinumab 8-wöchentlich: 40 % vs. 48 %) (siehe (5), S. 56).</p> <p>Der pU legt keinen indirekten Vergleich getrennt nach Vorbehandlung der Patienten vor.</p>		

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Sicherheit</p> <p>Die vorliegenden Studien zu Upadacitinib und Ustekinumab zeigen eine insgesamt gute Verträglichkeit bei Patienten mit CU. Die Gesamtzahl unerwünschter Ereignisse (UE) unterschied sich weder in den Induktions- noch in den Erhaltungsstudien signifikant zwischen den Studienarmen. Schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) waren selten und unter Upadacitinib bzw. Ustekinumab nicht gehäuft. Der indirekte Vergleich ergab eine ähnliche Häufigkeit von UEs und SUEs unter Ustekinumab und Upadacitinib. In der Studie UNIFI ereigneten sich zwei Todesfälle, beide unter Ustekinumab. In den Studien zu Upadacitinib verstarben keine Patienten.</p> <p>In der Erhaltungsstudie U-ACHIEVE bestand unter Upadacitinib eine numerische Häufung von Herpes Zoster (4 % unter Upadacitinib vs. keine Fälle unter Placebo) sowie von Leberfunktionsstörungen (6 % unter Upadacitinib vs. 2 % unter Placebo). Außerdem ereigneten sich vier adjustierte venöse thromboembolische Ereignisse (VTE) unter Upadacitinib (vs. keine Fälle unter Placebo).</p> <p>Die Patientenzahl und Studiendauer von U-ACHIEVE ermöglichen keine sichere Beurteilung seltener oder spät auftretender SUEs. Die bisherigen Erfahrungen mit Upadacitinib in anderen Indikationen sind nicht direkt übertragbar auf die Behandlung von Patienten mit CU. In den bisherigen Anwendungsgebieten erfolgte keine Induktionstherapie mit 45 mg und es wurde überwiegend nur die niedrigere Dosis von 15 mg eingesetzt. Zudem ist bei Patienten mit CU – insbesondere bei weiteren Risikofaktoren wie Nikotinabusus, Alter \geq 65 Jahre und kardiovaskulären Vorerkrankungen – mit einem erhöhten Risiko für SUE zu rechnen (4). Eine Subgruppenanalyse</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zur Verträglichkeit bei älteren Patienten wäre aus Sicht der AkdÄ hilfreich für die Einschätzung der Sicherheit von Upadacitinib.	
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Das IQWiG sieht einen Zusatznutzen bei beiden Fragestellungen als nicht belegt an, da der pU keine geeigneten Daten vorlegen kann. Auch nach Einschätzung der AkdÄ ist es nicht möglich, anhand der vorliegenden Studiendaten den Stellenwert von Upadacitinib bei der Behandlung der schweren aktiven CU zu beurteilen. Die Erhaltungsstudie U-ACHIEVE schließt nur Patienten ein, die in der Induktionsphase auf Upadacitinib angesprochen haben. Wie oben erläutert, erlaubt dieses Design keine Aussage zur Effektivität und Sicherheit von Upadacitinib bei allen potenziell für die Therapie infrage kommenden Patienten. Aufgrund relevanter Unterschiede in der Begleitmedikation zwischen den Studie U-ACHIEVE und UNIFI können aus dem indirekten Vergleich keine validen Aussagen abgeleitet werden. Zudem stellt Upadacitinib aufgrund des Risikos schwerer Nebenwirkungen ein Reservetherapeutikum dar, das erst nach Versagen der Biologika eingesetzt wird. Für diese wichtige vom G-BA vorgegebene Fragestellung – Effektivität und Sicherheit von Upadacitinib bei Patienten, die auf die biologische Therapie nicht angesprochen haben – legt der pU keine separaten Daten vor.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	<u>Fazit</u>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass der Zusatznutzen von Upadacitinib bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU bei beiden Fragestellungen nicht belegt ist.	

Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e. V. (DGVS): S3-Leitlinie: Colitis ulcerosa – Living Guideline: Überprüfung 2021: https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-009I_S3_Colitis-ulcerosa-Living-Guideline_2021-04-abgelaufen.pdf (letzter Zugriff: 9. Dezember 2022). AWMF-Register-Nr. 021-009, Stand: April 2021.
2. Pfizer Europe: Rote-Hand-Brief zu Xeljanz[®] (Tofacitinib): Erste Ergebnisse einer klinischen Studie deuten auf ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse und maligne Erkrankungen (ohne NMSC) bei der Verwendung von Tofacitinib im Vergleich zu TNF-alpha-Inhibitoren: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2021/rhb-xeljanz.pdf;jsessionid=A9EDBA6B9F19A935D2FCC5624D19E928.intranet661?blob=publicationFile> (letzter Zugriff: 7. Dezember 2022). Rote-Hand-Brief vom 24. März 2021.
3. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG: Clinical study protocol M14-234: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety and efficacy of upadacitinib (ABT-494) for induction and maintenance therapy in subjects with moderately to severely active ulcerative colitis - incorporating administrative changes 1, 2, and 3 (Canada Only), and Amendments 0.01, 0.02, 1, 2, 3, 3.01, 4, 5, 6, and 7: https://www.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/35/NCT02819635/Prot_000.pdf (letzter Zugriff: 9. Dezember 2022). Stand: 10. Mai 2021.
4. European Medicines Agency (EMA): EMA recommends measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-measures-minimise-risk-serious-side-effects-janus-kinase-inhibitors-chronic> (letzter Zugriff: 9. Dezember 2022). News vom 28. Oktober 2022.
5. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R et al.: Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (supplementary appendix). N Engl J Med 2019; 381: 1201-1214.

5.10 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.12.2022
Stellungnahme zu	Upadacitinib (Rinvoq)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01. Dezember 2022 eine Nutzenbewertung zu Upadacitinib (Rinvoq) von AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG veröffentlicht.</p> <p>Upadacitinib ist unter anderem zugelassen für die Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patient:innen, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet der G-BA zwei Patientengruppen: Patient:innen, (A) die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation aufweisen sowie (B), die auf ein Biologikum (TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.</p> <p>Für (A) legt der G-BA eine Therapie mit einem TNF-α-Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Vedolizumab oder Ustekinumab fest. Für (B) legt der G-BA einen Wechsel der Therapie auf Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder einen TNF-α-Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab), jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n) fest. Für</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>beide Patienten:innengruppen sieht das IQWiG einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Daten vorliegen würden. Dies begründet das Institut damit, dass bei den Auswertungen des vorgelegten indirekten Vergleichs eine separate Betrachtung nach den Fragestellungen nicht möglich sei und zudem keine hinreichende Ähnlichkeit zwischen den eingeschlossenen Studien bestünde. Der Hersteller beansprucht für die gesamte Population im Anwendungsgebiet einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen.</p>	
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichs-therapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte In-formationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweck-mäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

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

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Upadacitinib (D-848)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 9. Januar 2023

von 11:00 Uhr bis 11:50 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Claes

Frau Hammer

Frau Dr. Sternberg

Frau Dr. Kliemt

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V. (DGVS)** und das **Kompetenznetz Darmerkrankungen:**

Herr Prof. Dr. Bokemeyer

Frau Prof. Dr. Siegmund

Angemeldete Teilnehmende für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Rascher

Herr Dr. Rosien

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

Frau Reifschneider

Frau Hohmann

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Janssen-Cilag GmbH:**

Herr Dr. Borghorst

Frau Heck

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

Herr Dr. Cavlar

Herr Dr. Kudernatsch

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Galapagos Biopharma Germany GmbH:**

Herr Poker

Frau Helf

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Yearley

Frau Dr. Zeier

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Dr. Falk Pharma GmbH:**

Frau Heidenblut

Frau Dietz

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Wenn ich mir die Teilnehmerliste anschau, glaube ich, wir können jetzt beginnen. Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel! Montag ist Anhörungstag. Zunächst einmal an all diejenigen, die in diesem Jahr noch nicht hier bei uns waren: Frohes neues Jahr! Es kann mit Blick auf die weltpolitischen Herausforderungen nur besser werden als das letzte Jahr.

Wir sind jetzt bei der mündlichen Anhörung über Upadacitinib. Es geht um ein neues Anwendungsgebiet im Indikationsbereich Colitis ulcerosa. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. November des vergangenen Jahres. Zu dieser haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer, AbbVie Deutschland, und zum anderen Fachgesellschaften – Herr Professor Dr. Bokemeyer und Frau Professor Dr. Siegmund von der DGVS und dem Kompetenznetzwerk Darmerkrankungen – sowie die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Stellung genommen. Von den Verbänden haben der Verband Forschender Arzneimittelhersteller und als weitere pharmazeutische Unternehmen Bristol-Myers Squibb, Janssen-Cilag, Takeda, Galapagos Biopharma, MSD Sharp & Dohme und Dr. Falk Pharma GmbH Stellung genommen.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil auch heute wieder ein Wortprotokoll geführt wird. Für AbbVie, also den pharmazeutischen Unternehmer, sind Frau Dr. Claes, Frau Hammer, Frau Dr. Sternberg und Frau Dr. Kliemt zugeschaltet. Für die DGVS und das Kompetenznetzwerk Darmerkrankungen nehmen Herr Professor Dr. Bokemeyer und Frau Professor Dr. Siegmund, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Professor Dr. Rascher und Herr Dr. Rosien teil. Frau Reifschneider und Frau Hohmann sind für BMS, Herr Dr. Borghorst und Frau Heck für Janssen, Herr Dr. Cavlar und Herr Dr. Kudernatsch für Takeda, Herr Poker und Frau Helf für Galapagos, Frau Yearley und Frau Dr. Zeier für MSD, Frau Heidenblut und Frau Dietz für Dr. Falk Pharma zugeschaltet. Herr Dr. Rasch nimmt als Vertreter des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller teil. Gibt es noch jemanden, der nicht aufgerufen worden ist? – Das sehe ich nicht.

Dann würde ich der Firma AbbVie die Möglichkeit geben, einleitend zur Dossierbewertung und zum neuen Anwendungsgebiet des Wirkstoffes Stellung zu nehmen. – Frau Claes, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Claes (AbbVie): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Auch wir wünschen gesammelt ein frohes neues Jahr. Wir freuen uns insbesondere, das Jahr bei Ihnen wieder mit Upadacitinib starten zu können und heute Stellung zu nehmen. Bevor wir mit unserer Einführung beginnen, möchten wir – Ihre Zustimmung, Herr Professor Hecken, natürlich vorausgesetzt – eine kurze Vorstellungsrunde machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Frau Dr. Claes (AbbVie): Mein Name ist Anne-Kathrin Claes. Ich leite bei AbbVie das Nutzendossier-Team für die immunologischen Arzneimittel im Bereich Marktzugang.

Frau Dr. Sternberg (AbbVie): Schönen guten Tag! Mein Name ist Kati Sternberg. Ich bin Statistikerin bei AbbVie. Ich leite die Gruppe „Statistik in der Nutzenbewertung“ und bin heute zuständig für alle statistisch-methodischen Fragen.

Frau Dr. Kliemt (AbbVie): Schönen guten Morgen! Mein Name ist Jana Kliemt, und ich war für die Leitung des vorliegenden Nutzendossiers zuständig.

Frau Hammer (AbbVie): Und ich komplettiere unser Quartett. Mein Name ist Leonie Hammer. Ich bin Medical Manager in der Gastroenterologie und heute für alle medizinischen Fragen rund um Upadacitinib in der Colitis ulcerosa zuständig.

Frau Dr. Claes (AbbVie): Upadacitinib hat sich ja bereits seit einigen Jahren in der Versorgung etabliert und hat nun die nächste Indikationserweiterung erhalten, und zwar ist Upadacitinib bei der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa nun für erwachsene Patienten und Patientinnen zugelassen, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend oder nicht mehr angesprochen bzw. diese nicht vertragen haben.

Die Colitis ulcerosa ist eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung, die vor allem den Dickdarm betrifft und meist bereits bei sehr jungen Patientinnen und Patienten beginnt. Dabei ist die Mukosa, also die Darmschleimhaut, durchzogen von massiven Entzündungen und Geschwüren. Das ist für den enormen Leidensdruck der Betroffenen verantwortlich. Sie leiden unter anhaltenden Durchfällen bis hin zu Stuhlinkontinenz, krampfartigen Bauchschmerzen und rektalen Blutungen. Als besonders belastend wird oft der zwanghafte Stuhldrang empfunden. Wenn man 20- oder 30-mal am Tag mit Durchfall auf die Toilette rennt, bestimmt das einfach den Alltag, und es ist höchst stigmatisierend. Die Erkrankung verläuft dabei in Schüben, welche meist mit irreversiblen Schäden des Darms assoziiert sind. Somit erwartet die Betroffenen eine kontinuierliche Verschlechterung der Erkrankung und im schlimmsten Fall die operative Entfernung des gesamten Dickdarms. Man kann sich also sehr gut vorstellen, dass die Erkrankung enorm belastend ist und sich einschneidend auf die Lebensqualität und den Alltag der Betroffenen auswirkt. Es gilt daher, die Entzündung schnell und vor allem langfristig zu lindern, um so irreversible Schäden des Dickdarms zu verhindern und die Lebensqualität der Betroffenen wiederherzustellen.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Upadacitinib liegen nun mehrere placebokontrollierte Studien vor, die sowohl die Induktions- als auch die Erhaltungsphase der Therapie abdecken. Mittels eines adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher konnte die enorme Wirksamkeit von Upadacitinib im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Ustekinumab, nachgewiesen werden. Die Patientinnen und Patienten profitieren dabei von einer sehr schnell einsetzenden Linderung der Krankheitssymptome und den höchsten Remissions- und Ansprechraten. So erreichen unter Upadacitinib im Vergleich zu Ustekinumab mindestens doppelt so viele Studienteilnehmer eine klinische Remission. Das reflektiert sich auch in einer deutlichen Verringerung der Krankheitsaktivität bezogen auf die rektale Blutungsrate, die Stuhlfrequenz sowie die Mukosabeschaffenheit. Auch das Auftreten von Krankheitsschüben konnte unter Upadacitinib deutlich reduziert werden. Entsprechend berichten die Studienteilnehmer unter Upadacitinib von einer spürbaren Verbesserung ihrer Lebensqualität. Auch in dem prognostisch sehr wichtigen Endpunkt der Mukosaheilung zeigen sich deutliche Vorteile von Upadacitinib. In der Gesamtschau zeigt Upadacitinib somit einen erheblichen Zusatznutzen in der Colitis ulcerosa.

Ich gehe jetzt zum Schluss noch auf einen Punkt der Nutzenbewertung ein, nämlich darauf, warum eine Unterteilung der Studienpopulation im Rahmen des indirekten Vergleichs nicht sinnvoll war. Für den indirekten Vergleich lagen uns publizierte Daten der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Ustekinumab, vor. Diese Daten lassen eine getrennte Betrachtung der Studienpopulation in Population A und B nicht zu. Beide Patientenpopulationen sind sich jedoch sehr ähnlich, da sie sich beispielsweise weder in den Therapiezielen noch in ihrer Krankheitsschwere unterscheiden und dementsprechend auch dieselben Therapien zweckmäßig zum Einsatz kommen. Dies bestätigt sich auch in einer Analyse der zwei Teilpopulationen, die in der Erhaltungsphase vergleichbare, hohe Ansprechraten von Upadacitinib aufweisen. Somit sind der vorgelegte indirekte Vergleich und die Analyse der Gesamtpopulation adäquat, um den Zusatznutzen von Upadacitinib zu untersuchen.

Damit komme ich zum Schluss und fasse die wichtigsten Punkte noch einmal zusammen. In einem Vergleich von Upadacitinib mit Ustekinumab zeigen sich erhebliche Vorteile von Upadacitinib, durch die sich Upadacitinib deutlich von der bisherigen Therapielandschaft abgrenzt. Das sind erstens die schnell einsetzende und langfristige Verbesserung der

Symptomatik, zweitens die höchsten Remissions- und Ansprechraten und drittens die Mukosaheilung. Auf Grundlage dieser Daten lässt sich für Upadacitinib für das Anwendungsgebiet Colitis ulcerosa ein erheblicher Zusatznutzen ableiten. – Damit vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Dr. Claes, für diese Einführung. – Ich will sofort an den Punkt „konventionelle Therapie und biologische Therapie“ anknüpfen und eine Frage an die Kliniker stellen. Wie sehen Sie das: Welchen Stellenwert hat der Wirkstoff in der klinischen Praxis bei Patienten, die auf eine konventionelle Therapie versagt haben? Und gibt es hier einen Unterschied mit Blick auf Patientinnen und Patienten, die auf ein Biologikum versagt haben?

Dann zum allgemeinen Ansatz: Wie sehen Sie den derzeitigen Stellenwert von Upadacitinib als klinische Behandlungsoption angesichts der von der EMA ja bekanntermaßen veröffentlichten Sicherheitswarnung für JAK-Inhibitoren? Spielt diese Warnung irgendeine Rolle? Oder ist sie, sage ich mal, zur Kenntnis genommen worden, wird aber in der klinischen Praxis – gleichwohl nach pflichtgemäßer Einzelfallentscheidung – nicht insoweit berücksichtigt, als dass man beim Einsatz von JAK-Inhibitoren zurückhaltender ist? – Als Erstes erteile ich Herrn Bokemeyer das Wort.

Herr Prof. Dr. Bokemeyer (DGVS/Kompetenznetz Darmerkrankungen): Ja, Herr Vorsitzender, ich würde dazu gerne Stellung nehmen. Ich habe ja gemeinsam mit Frau Professor Siegmund für die DGVS und das Kompetenznetz Darmerkrankungen aus der klinischen Sicht heraus Stellung genommen. Ich war auch beim PRAC-Verfahren als PRAC-Berater für die EMA tätig. Das habe ich also auch voll mitgemacht, und ich kann versuchen, das einzuordnen.

Ich will unsere schriftliche Stellungnahme nur kurz zusammenfassen. Der erste wesentliche Punkt ist: Wir haben bei der Behandlung der Patienten mit schwerer Colitis ulcerosa viel mehr Probleme als bei den Morbus-Crohn-Patienten, was sonst oft anders ist. Wenn wir die Real-World-Evidence-Daten angucken, sehen wir, dass wir bei den Patienten, die so eine Therapie benötigen, teilweise Ansprechraten von nur 30 bis 40 Prozent haben. Diese Ansprechraten sind in der Real World Evidence nicht viel besser als in den Zulassungsstudien. Das ist bei Crohn anders; da liegen wir bei 70 bis 80 Prozent. Es gibt hier also ein großes Feld, auf dem wir neue Therapien benötigen. – Das einmal vorweggestellt.

Zweiter Punkt ist: Bei naiven Patienten, die auf eine konventionelle Therapie versagen, ist sicherlich auch Upadacitinib effektiv. Aber es gibt bei der First-Line-Therapie natürlich Alternativen, und das haben Sie ein bisschen schon angesprochen. Das muss man dann individuell abwägen. Die deutschen Leitlinien stellen die Alternativen auch nur nebeneinander und priorisieren nicht eine bestimmte. Da kommt natürlich auch die Abwägung zur Safety-Diskussion dazu. Mit den EMA-Auflagen der Indikationsstellung hat sich in der individuellen Diskussion eigentlich nicht sehr viel verändert. Es kommt nur mehr ins Bewusstsein der Ärzte. Dort war es aber auch schon vorher; das muss man berücksichtigen. Darum denke ich, dass es, wenn es Alternativen gibt, wozu es viel Erfahrung und große Real-World-Evidence-Studien gibt, dafür sprechen könnte, diese Alternativen primär zu benutzen, wenn man nicht ganz besondere Situationen hat. Ganz besondere Situationen könnten sein: Wir haben einen Patienten, bei dem Cortison unbedingt vermieden werden muss. Dann könnte man das schnell ansprechende Upadacitinib nehmen; da könnte es vielleicht hilfreich sein. Aber ich glaube, es ist nicht die primäre Indikation.

Bei Patienten mit einer Vortherapie, die also nicht mehr in der First-Line-Therapie sind und schon eine Biologikatherapie gehabt haben, sehe ich das etwas anders. Da hat Upadacitinib sicherlich eine hohe Efficacy, also Wirksamkeit, in den Zulassungsstudien gezeigt; das ist schon beeindruckend. Ich habe ganz am Anfang ja auch gesagt, dass wir hier unmet Needs haben, für die wir neue Substanzen und neue Modes of Action benötigen. Hier sehe ich zunächst ein großes Feld für die Benutzung.

Wenn diese Therapie vermehrt genutzt wird und dann vielleicht auch die Safety-Bedenken relativiert werden können – denn die kommen ja eher aus der Rheuma- als aus der Colitis-ulcerosa-Therapie –, dann kann sich auch das andere Indikationsgebiet bei naiven Patienten eventuell mehr öffnen. Im Moment würde ich das noch nicht ganz so sehen und eigentlich denken, dass Upadacitinib vor allen Dingen für die Therapie nach einer First-Line-Therapie geeignet ist – aber nicht unbedingt für die Last-Line-Therapie. Wir wissen aus Untersuchungen und auch aus der Theorie, dass Patienten, die schon zwei oder drei Biologika-Therapien hatten, noch schlechter ansprechen. Darum sollte man nicht bis zum Ende warten; das fände ich nicht richtig. Als First-Line-Therapie würde ich Upadacitinib auch nicht sehen, aber als Second-Line-Therapie kann man es unter den Gesichtspunkten des Alters und mit der Safety-Ergänzung individuell diskutieren. – Das war meine Zusammenfassung. Vielleicht kann Frau Siegmund sie ergänzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Bokemeyer. – Frau Siegmund hat schon mehrfach mit dem Kopf genickt. Bitte schön, Frau Professor Siegmund. Sie haben das Wort.

Frau Prof. Dr. Siegmund (DGVS/Kompetenznetz Darmerkrankungen): Eigentlich möchte ich Herrn Bokemeyer vollumfänglich zustimmen und vielleicht noch einen Punkt hervorheben, der diese Substanzklasse in der Therapie für uns durchaus interessant macht. Viele der neueren Therapien sind ja Antikörper, die, wenn Therapiepausen durchgeführt werden, die Gefahr bergen, dass Antikörper gegen das Medikament entstehen und damit die Substanz nicht mehr eingesetzt werden kann. Dies tritt bei den Small Molecules nicht auf. Das hat natürlich den Charme, dass diese Medikamente damit auch intermittierend eingesetzt werden können, sprich: Sie können eingesetzt werden, wenn die Krankheitsaktivität höher ist, und man kann danach wieder pausieren. Dazu, wie wir das strategisch am besten machen, brauchen wir natürlich noch Studien. Aber ich glaube, das ist gerade für die mittelschwere bis schwere Colitis ulcerosa, bei Patienten, bei denen wir sonst keine Option haben, eine wichtige Option. – Vielleicht so viel als Ergänzung zu diesem Zeitpunkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Fragen bitte. – Frau Sander von der Patientenvertretung.

Frau Dr. Sander: Ich hätte eine Nachfrage an die Kliniker. Wir haben ja bestimmt, dass es eine Patientenpopulation gibt, die auf eine konventionelle Therapie versagt hat, worunter der G-BA unter anderem Azathioprin und ähnliche Wirkstoffe, die Immunmodulatoren, versteht, und eine zweite Patientenpopulation, bei der ein Versagen auf die Biologika als Voraussetzung gesehen wird. Wie sehen Sie das im Zusammenspiel mit der Leitlinie? Ist die Trennung noch haltbar?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte: Herr Bokemeyer oder Frau Siegmund?

Frau Prof. Dr. Siegmund (DGVS/Kompetenznetz Darmerkrankungen): Ich kann gerne beginnen. – Vielen Dank, Frau Sander. Ich glaube, das ist eine wichtige Anmerkung. Das ist ja die klassische Aufteilung der Therapie, die, glaube ich, überholt ist, weil es sie nicht mehr gibt. Dass wir primär drei Monate lang Azathioprin geben und hoffen, dass es dann wirkt, ist heute eher die Ausnahme. Wir setzen andere Substanzen, also Biologika, schon sehr viel früher ein, um die Erkrankung früh einzufangen, um in der Folge aber auch die Operation oder relevante Komplikationen zu verhindern. Von daher kann man diese Aufteilung so nicht aufrechterhalten.

Herr Prof. Dr. Bokemeyer (DGVS/Kompetenznetz Darmerkrankungen): Das möchte ich noch kurz kommentieren. Das kann man nicht; da bin ich dabei. Aber man muss doch die realen Anwendungshäufigkeiten sehen. Die realen Anwendungshäufigkeiten sind – gerade nach dem, was wir aus unserer Gruppe dank den Krankenkassendaten wissen – ganz anders. Wir liegen bei der Häufigkeit der Anwendung von Biologika bei Colitis ulcerosa immer noch bei 9 oder 10 Prozent und bei Crohn bei vielleicht 15 Prozent. Es gibt doch viele Patienten, die über

Jahre auf Azathioprin laufen. Und gerade bei Colitis ulcerosa gibt es natürlich auch gute Ansprechraten für Patienten mit einer relativ nebenwirkungsfreien Therapie mit 5-ASA, oral und gegebenenfalls auch rektal. Das muss man auf jeden Fall ausnutzen. Es wäre mir ganz wichtig, dass diese Therapieoptionen ausgenutzt werden. Aber Azathioprin spielt in der realen Welt schon noch eine Rolle. Bei Patienten, die gut laufen, tut man sich manchmal auch schwer, es abzusetzen – das kennt jeder, der Patienten behandelt –; denn man kann nur verlieren, wenn man absetzt. Und wird es schlechter, ist man schuld. Das ist immer das Problem.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Sander, Frage beantwortet? – Okay. – Dann habe ich Frau Kunz vom GKV-Spitzenverband.

Frau Dr. Kunz: Ich habe eine Frage an die Kliniker oder auch an den pharmazeutischen Unternehmer. Kann man aus der bisherigen Erfahrung mit Upadacitinib sagen, wie hoch der Anteil der Patienten ist, die eine längere Induktionsphase benötigen und die im Anschluss eine höhere Dosierung erhalten? Kann man das schon erkennen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte?

Herr Prof. Dr. Bokemeyer (DGVS/Kompetenznetz Darmerkrankungen): Ich könnte zu der Maintenance vielleicht kurz sagen, dass bei Upadacitinib die höhere und tiefere Dosierung in den Zulassungsstudien beide nebeneinandergelaufen sind. Es gab keinen echten Wirksamkeitsunterschied – was man eigentlich erwartet hätte. Wir kennen von den Biologika sonst den Zusammenhang: „Wenn ich mehr hineinkippe, wirkt es auch mehr.“ Das scheint nicht immer so zu funktionieren. Es gibt Zusatzanalysen, die besagen, dass die höhere Dosierung bei der Area under the Curve wahrscheinlich etwas wirksamer ist. Aber das ist letztlich noch nicht genau bewiesen.

Wir haben natürlich Automatismen, die wir etwa vom Ustekinumab kennen: Es gibt Acht- und Zwölf-Wochen-Intervalle. Wir alle in Deutschland haben immer gedacht, dass unsere Patienten so krank sind, wenn wir die Indikation stellen, und haben mit Acht-Wochen-Intervallen angefangen. Wahrscheinlich wäre es manchmal auch mit Zwölf-Wochen-Intervallen gelaufen. Da müssen wir uns an die eigene Nase fassen. Die höhere Dosierung ist wahrscheinlich nicht immer begründet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gibt es dazu Ergänzungen von Ihnen, Frau Siegmund, oder von der AkdÄ?

Frau Prof. Dr. Siegmund (DGVS/Kompetenznetz Darmerkrankungen): Ich glaube, was uns fehlt und was wir für andere JAK-Inhibitoren bereits haben, sind relevante Real-World-Daten, mit denen wir etwas anfangen können. Ich glaube, das ist an der Stelle noch wichtig. Ansonsten stimme ich dem, was Herr Bokemeyer gesagt hat, aber vollumfänglich zu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich Herrn Professor Rascher von der AkdÄ.

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, und zwar, was die Vergleichbarkeit der beiden Studien, U-ACHIEVE und UNIFI, betrifft. Es gibt doch keine gute Vergleichbarkeit. Ich finde es immer sehr schade, wenn der pharmazeutische Unternehmer nicht hinget und diese neue Substanz mit einer bisher zugelassenen Substanz vergleicht, also zum Beispiel einen direkten Vergleich mit Ustekinumab durchführt. Denn in den beiden Studien gibt es relevante Unterschiede in der Begleitmedikation. Beispielsweise werden Kortikosteroide zu 52 Prozent bei U-ACHIEVE und zu 28 Prozent bei UNIFI eingesetzt. Die Remissionsrate im Placeboarm war bei UNIFI mit 25 Prozent viel höher als bei U-ACHIEVE. Letzten Endes ist der Grund wahrscheinlich, dass Thiopurine, also Azathioprin oder Mercaptopurin, in der UNIFI-Studie bei 27 Prozent erlaubt waren und diese Begleitmedikation in der U-ACHIEVE-Studie verboten war. Kann man diese beiden Studien tatsächlich miteinander vergleichen und sagen: „Wir haben einen wirklichen Zusatznutzen“? Das ist meine Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer vom pharmazeutischen Unternehmer möchte darauf antworten?

Frau Dr. Kliemt (AbbVie): Herr Professor Rascher, ich stimme Ihnen natürlich zu, dass hier zwischen den Studien zu Upadacitinib und Ustekinumab ein Unterschied in der Begleitmedikation besteht. Allerdings ist aus unserer Sicht, abgesehen von der Begleitmedikation, das Studiendesign von Upadacitinib und Ustekinumab hinreichend vergleichbar.

Wie Sie am Beispiel der klinischen Remission auch kommentiert hatten: Wir können nicht ausschließen, dass die hohe Placeborate bei Ustekinumab von der immunregulatorischen Begleitmedikation hervorgerufen wird. Allerdings war der Anteil der Patienten, der diese immunregulatorische Begleitmedikation erhalten hat, in der Ustekinumab-Studie über alle Studienarme hinweg gleich verteilt, sodass diese Effekte sich auch in dem Behandlungsarm selbst wiederfinden können. Durch unseren indirekten Vergleich und die Adjustierung über Placebo rechnen wir diese Effekte potenziell heraus. Vor diesem Hintergrund erachten wir unseren indirekten Vergleich als verwertungsrelevant und sind der Meinung, dass die wirklich erheblichen Vorteile Berücksichtigung finden müssten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Rascher, ist das aus Ihrer Sicht okay?

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Aus unserer Sicht, der Sicht der AkdÄ, ist das nicht okay, weil wir einen direkten Vergleich wünschen. Zu diesem haben Sie keinen Kommentar abgegeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich jetzt noch mal Frau Kunz, weil sie mir geschrieben hatte, ihre eben gestellte Frage sei noch nicht beantwortet.

Frau Dr. Kunz: Vielen Dank, auch an Herrn Bokemeyer für die Antwort. Ich hatte allerdings auch gefragt, ob es absehbar oder abschätzbar ist, wie viele der Patienten eine längere Induktionsphase erhalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Genau.

Frau Dr. Kunz: Es ist hier ja so, dass für dieses Anwendungsgebiet eine höhere Dosierung – 45 mg – zugelassen wurde, extra für die Induktionsphase, die bis jetzt ja auch generell für den Wirkstoff noch nicht Anwendung gefunden hatte. Und es steht ja da, dass diese auch für eine doppelt so lange Induktionsphase eingesetzt werden kann. Die Frage geht dahin, ob aus den bisherigen Erfahrungen abschätzbar ist, wie viele Patienten die längere Induktionsphase tatsächlich benötigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu hat sich jetzt Frau Hammer von AbbVie gemeldet. Danach können wir Herrn Bokemeyer und Frau Siegmund noch mal ergänzend befragen. – Bitte schön, Frau Hammer.

Frau Hammer (AbbVie): Das, was wir aus der klinischen Studie wissen, ist, dass nach den ersten acht Wochen schon rund 75 Prozent der Patienten ansprechen. Die übrig gebliebenen 25 Prozent hatten die Möglichkeit, in die erweiterte Induktion überzugehen. Und davon spricht noch einmal die Hälfte an. Das heißt, wir sehen hier schon sehr, sehr früh das deutlich positive Nutzen-Risiko-Profil von Upadacitinib.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzungen? Herr Bokemeyer, Frau Siegmund?

Herr Prof. Dr. Bokemeyer (DGVS/Kompetenznetz Darmerkrankungen): Die Zahlen hat Frau Hammer ja genannt; das ist klar. Es sprechen ja sehr viele Patienten auch gut an. Was ich dabei sehr interessant finde, ist, dass bei Upadacitinib jetzt eher eine höhere Induktionsdosis gewählt wurde. Wir kennen das auch von anderen Indikationen: Crohn und Colitis brauchen immer ein bisschen mehr als Rheuma und Psoriasis.

Gerade vor dem Hintergrund der PRAC-Diskussionen und Safety kann es sinnvoll sein, am Anfang– „hit hard and early“ – vielleicht eine Induktion zu erzielen und höhere Dosen zu entwickeln. Denn die Safety-Probleme entstehen im Langzeitverlauf, und da sollten wir

möglichst niedrige Dosen haben. Wir wissen: Wenn wir im Safety-Bereich höhere Dosen verwenden, dann verwischen auch alle potenziellen JAK1-Selektivitäten völlig, die vielleicht eine Rolle spielen könnten, bei PRAC aber ja gar nicht mehr so diskutiert wurden. Darum kann es sinnvoll sein, am Anfang hoch und dann niedriger zu dosieren. Da finde ich 45 mg ein gutes Herangehen.

Bei Filgotinib war das ein bisschen anders; da haben wir eher die niedrigere Dosierung gehabt. Das hing auch mit diskutierten Safety-Erwägungen bei Studienauflage zusammen. Aber ich finde es in Ordnung, die hohe Dosis, 45 mg, zu nehmen und dann tiefer zu gehen. Das wäre ein interessantes Konzept.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Siegmund, ist das okay, oder haben Sie Ergänzungen? – Frau Siegmund nickt mit dem Kopf, schließt sich diesen Ausführungen an. – Frau Kunz, Frage beantwortet?

Frau Dr. Kunz: Wenn ich es jetzt richtig verstanden habe, ist es schon so, dass der Großteil tatsächlich nur acht Wochen eine Induktionsphase hat, nur ein geringer Teil überhaupt in die längere Induktion geht und von denen dann auch nicht alle weiterbehandelt werden. – So habe ich das jetzt mitgenommen. Vielen Dank.

Herr Prof. Dr. Bokemeyer (DGVS/Kompetenznetz Darmerkrankungen): Das will ich einmal relativieren: Die aller-, allermeisten werden doch weiter behandelt werden. Die Konzepte, die Frau Siegmund beschrieben hat, sind angedachte Konzepte. Patienten, bei denen wir nur die Induktion machen und dann abbrechen, wird es wenige geben. Die meisten werden schon eine Dauertherapie, eine Maintenance-Therapie, bekommen.

Frau Prof. Dr. Siegmund (DGVS/Kompetenznetz Darmerkrankungen): Wenn ich das vielleicht einmal direkt ergänzen darf, Herr Hecken?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Frau Prof. Dr. Siegmund (DGVS/Kompetenznetz Darmerkrankungen): Ich glaube, das Entscheidende ist: Mit der regulären Induktion erreichen wir – das ist von AbbVie ja ausgeführt worden – 75 Prozent. Und die Verlängerung erreicht, dass wir dann doch noch einmal eine relevante Zahl dieser länger behandelten Patienten weiter auch mit der Substanz behandeln können. Von daher, glaube ich, ist die verlängerte Induktionsphase durchaus etwas Wichtiges. Im Moment wäre die Strategie – da möchte ich nicht falsch verstanden werden – in jedem Fall, dann auch langfristig mit dieser Strategie erst mal fortzufahren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kunz, jetzt haben wir es, oder? – Okay. – Jetzt haben wir Frau Reuter von der KBV. Bitte schön, Frau Reuter.

Frau Reuter: Wir hätten noch eine Frage zur zVT an die Kliniker. Und zwar haben wir vorhin ja schon kurz über die Aufteilung in die zwei Patientengruppen gesprochen, und wir haben uns jetzt gefragt, ob die Bestimmung der zVT für diese beiden Gruppen so, wie wir sie bisher vorgenommen haben, richtig ist. Ist es richtig, dass wir für beide Gruppen jeweils nur Biologika bestimmt haben? Wir würden uns freuen, wenn Sie uns da vielleicht noch unterstützen könnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte?

Herr Prof. Dr. Bokemeyer (DGVS/Kompetenznetz Darmerkrankungen): Ich glaube schon, dass das schon ganz überwiegend richtig ist, diese Vergleichsgruppe so zu wählen; denn das sind ja Patienten, die auf 5-ASA und Azathioprin oder irgendeine konventionelle Therapie – nach der Definition – nicht mehr angesprochen haben.

Wie gut das dann wirklich durchgeführt wurde – ich hatte ja eben in einem Nebensatz schon eingeschoben, dass man vielleicht auch Patienten mit einer kombinierten 5-ASA-Therapie, oral oder rektal, noch halten könnte –, das können wir in den übergreifenden Daten leider nicht feststellen. Das wäre eine Zusatzstudie. Dafür müssten wir wieder zurückgehen, müssten

in alle Charts hineingehen. Das wäre eine retrospektive Erhebung. Da müssen wir jetzt auf die Indikationsstellung vertrauen, die die Kollegen gewählt haben, die diese Patienten in die Studie eingebracht haben. Das ist dabei leider immer eine Schwäche.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Rosien von der AkdÄ, bitte schön.

Herr Dr. Rosien (AkdÄ): Ich wollte dazu eigentlich auch nur ergänzen, dass die Unterteilung Sinn macht – das klang eben schon kurz an –, weil wir je nach Vortherapie unterschiedliche Ansprechraten zu erwarten haben. Die Bewertung der Wirksamkeit hängt sehr wohl davon ab, ob jemand schon Biologika-vorbehandelt ist oder nicht. Das kam eben zur Diskussion. Aus diesem Grunde macht die Unterscheidung Sinn, um ein Medikament zu bewerten. Klinisch habe ich die Wahl, nach individuellen Kriterien. Aber für die Bewertung der Wirksamkeit ist diese Unterscheidung schon wichtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich frage Frau Reuter mal: Reicht das, oder haben Sie eine Nachfrage?

Frau Reuter: Nein, danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bokemeyer, Sie hatten sich noch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Bokemeyer (DGVS/Kompetenznetz Darmerkrankungen): Ich würde die Ausführungen Herrn Rosiens gerne noch ergänzen. Natürlich ist das so richtig. Aber eigentlich kann man den echten Vergleich ja auch nur dann haben, wenn wir zwei verschiedene Medikamente, Biologika, in einem Head-to-Head-Vergleich bei den Biologika-naiven Patienten gegenüberstellen. Und das ist natürlich eine Studie, die dann erst aufgelegt wird. Wenn sie als RCT aufgelegt wird, ist die Diskussion für diese Substanz schon fast zu Ende, wenn das Ergebnis vorliegt.

Darum versuchen wir, hier so ein bisschen mit unseren Real-World-Evidence-Studien zu unterstützen. Natürlich haben die eine Schwäche, da wir nicht randomisieren, aber da kann man durch verschiedene statistische Methoden wie Propensity Score Adjustment schon vergleichbare Gruppen bilden. Ich glaube, dadurch bekommt man schneller Daten, einerseits zur Effectiveness und andererseits zur Safety, die ja sicherlich auch wichtig ist. Ich möchte also eine Bresche für unsere Real-World-Evidence-Erhebungen schlagen, die wir auch in unserem Kompetenznetz Darmerkrankungen versuchen nach vorne zu bringen. – Das war Eigenreklame.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Frau Kunz.

Frau Dr. Kunz: Ich hätte eine Frage zum Ansprechen auf Biologika allgemein. Gibt es Informationen, wie lange Patienten in der Regel auf ein Biologikum ansprechen? Es gab einen Stellungnehmer, der ja gesagt hatte, dass ein Großteil der Patienten schon innerhalb eines Jahres nicht mehr anspricht. Ich wollte jetzt mal die Kliniker fragen, wie sie das einschätzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu?

Herr Prof. Dr. Bokemeyer (DGVS/Kompetenznetz Darmerkrankungen): Darf ich noch mal?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Herr Prof. Dr. Bokemeyer (DGVS/Kompetenznetz Darmerkrankungen): Das ist unser Feld, gerade in unseren Real-World-Evidence-Untersuchungen. Man kann sich als Krückstock in größeren Kollektiven auch ansehen, wie die Treatment Persistence ist, wenn wir es bei Biologika-naiven Patienten machen, die eine Alternative haben; das kann man nicht bei den Last-Line-Patienten machen, die nur auf dem Treatment bleiben, weil es keine Alternativen mehr gibt. Da sieht man schon, was Sie angesprochen haben: dass sich diese Treatment Persistence deutlich unterscheidet. Die Treatment Persistence bedingt, über zwei Jahre zum Beispiel, letztlich auch die Effectiveness ganz wesentlich mit.

Wir haben bei TNFs durch die Antikörperbildung vielleicht eine Abbruchrate von 30, 40 Prozent nach diesen Zeiten, während sie, zum Vergleich, bei Vedolizumab bei 5 bis 10 Prozent liegt. Das ist schon ein ganz wesentlicher Unterschied. Wenn die Patienten ansprechen, dann bleiben sie auf der Medikation der Nicht-Anti-TNFs. Dort haben Ustekinumab und Vedolizumab deutliche Vorteile gegenüber TNFs. Das wird im Hinblick auf Upadacitinib und die Januskinasen wahrscheinlich so ähnlich sein. Aber dazu haben wir noch nicht groß Daten, die uns das ausführlich genug zeigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Siegmund, Ergänzungen? – Nein, keine. – Frau Kunz, war die Frage beantwortet?

Frau Dr. Kunz: Ich hätte noch eine Anschlussfrage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Frau Dr. Kunz: Ich hätte eine Frage zu den TNF- α -Inhibitoren. Ist da die Erfahrung, dass es Sinn macht, nach Versagen auf einen TNF- α -Inhibitor zu wechseln, oder würde man in der Praxis doch eher auf eine andere Wirkstoffklasse wechseln?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Siegmund bitte.

Frau Prof. Dr. Siegmund (DGVS/Kompetenznetz Darmerkrankungen): Das ist eine wichtige Frage. Wenn jemand sehr gut auf einen TNF-Blocker angesprochen hat, aber ein sogenanntes sekundäres Therapieversagen entwickelt hat, das heißt Antikörper gegen den TNF-Blocker entwickelt hat, dann würde man, wenn er oder sie angesprochen hat, durchaus in dieser Klasse bleiben und den nächsten probieren. Was wir dann aber versuchen würden, wäre, eine Kombinationstherapie zu machen, zum Beispiel mit Azathioprin, um die Antikörperentwicklung eben zu hemmen, und wir würden dann hoffen, dass man mit dieser Therapie länger fahren kann. Aber grundsätzlich gilt: Wenn ein primäres Ansprechen da war und es auch eine Weile lief, würde man in der Klasse bleiben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bokemeyer.

Herr Prof. Dr. Bokemeyer (DGVS/Kompetenznetz Darmerkrankungen): Das würde ich gern ein ganz kleines bisschen ergänzen. Das ist natürlich so beschrieben, wie wir es jahrelang gemacht haben und wie es auch richtig ist, wenn jemand vorher angesprochen hat. Es gibt jetzt – ich hatte es am Anfang einmal erwähnt – folgende theoretische Erwägungen: Je häufiger man schon eine ineffektive Therapie gehabt hat – dazu gibt es aus Erlangen auch Daten –, umso schlechter könnte das Ansprechen werden. Es gibt Daten, die besagen, dass auch schon bei einem primären Erstlinienversagen ein anderer Mode of Action diskutiert werden könnte. Aber da will ich mich nicht zu weit aus dem Fenster lehnen. Es gibt dazu ein paar Daten aus Real-World-Evidence-Anwendungen und Krankenkassendaten. Aber einen richtigen Vergleich haben wir nicht. – Britta?

Frau Prof. Dr. Siegmund (DGVS/Kompetenznetz Darmerkrankungen): Genau. Wenn das Therapieversagen so ist, dass ich keinen Spiegel mehr und hohe Antikörper habe, dann, glaube ich, würde ich in meiner Klasse bleiben. Wenn das nicht gegeben ist, muss ich aus der Klasse herausgehen. Aber ich glaube, für alles andere haben wir im Moment keine richtigen Daten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kunz, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Dr. Kunz: Ja. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Bickel: Ich habe auch eine Frage zu den JAK-Inhibitoren. Wir haben in der Gruppe B ja Tofacitinib als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Vielleicht können Sie aus der Praxis sagen – Tofacitinib ist anders als Upadacitinib ja kein selektiver JAK-Inhibitor –: Sehen Sie Unterschiede im Bereich der Second Line, wenn Sie einen nicht selektiven JAK-Inhibitor einsetzen? Würden Sie eher einen selektiven einsetzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte?

Herr Prof. Dr. Bokemeyer (DGVS/Kompetenznetz Darmerkrankungen): Die Selektivität ist ein bisschen relativ. Sie ist am Anfang natürlich entwickelt worden, um Nebenwirkungen zu sparen. Bei niedrigeren oder mittleren Dosierungen greift das vielleicht auch. Ob das wirklich einen Einfluss in Form von weniger Safety-Problemen hat, ist letztlich etwas unklar.

Das Argument der Selektivität spielte bei der EMA-Befragung, auch aufseiten der Industrie, gar keine große Rolle, und es wurde nicht diskutiert, dass es hier große Vorteile geben könnte, da sich diese Selektivität, wenn wir höhere Dosen benötigen, sowieso aufhebt. Dann hemmen wir die ganze Reihe, egal womit wir rangehen.

Also: Bei niedrigeren Dosierungen kann die Selektivität greifen. Tofacitinib ist da als erste Substanz eher in Verruf gekommen. Es ist ja auch sehr effektiv, wenn man das macht. Aber in den Studien hatten wir noch höhere Dosen, die teilweise gestrichen wurden. Es kann eine Rolle spielen; aber es hat sich, glaube ich, in der allgemeinen Safety-Erwägung nicht so durchgesetzt. Oder sehe ich das falsch, Britta?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Professor Siegmund.

Frau Prof. Dr. Siegmund (DGVS/Kompetenznetz Darmerkrankungen): Nein, da würde ich dir zustimmen. Ich meine, ein Vorteil, wenn eine Substanz eine etwas höhere Selektivität hat, ist: Wenn ich da eine höhere Dosis gebe, muss ich vielleicht etwas weniger auf die anderen Kinasen achten. Dann gibt es, verglichen mit der eher breiten Substanz, schon einen Vorteil.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel?

Frau Bickel: Vielen Dank, die Frage ist beantwortet. Ich hätte noch eine weitere Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Frau Bickel: Auch mich treibt das um, was Herr Professor Rascher vorhin gesagt hat. Ich würde gern auch noch einmal vom pharmazeutischen Unternehmer wissen, warum Sie eigentlich – es sind hier mittelschwer bis schwer betroffene Patienten – einen direkten Placebovergleich gewählt haben. Warum wählen Sie nicht einen Komparator? Vielleicht könnten Sie das noch mal beantworten. Die Studienlage bei Colitis ulcerosa ist unzureichend, muss man sagen. Ich würde darauf gerne mal eine Antwort wissen, unabhängig von Ihrem indirekten Vergleich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Claes.

Frau Dr. Claes (AbbVie): Sehr gerne beantworten wir die Frage. Vorhin bin ich nicht ganz zum Zuge gekommen. Umso mehr freue ich mich, dass die Frage jetzt noch mal kommt.

Generell sind wir unglaublich bemüht, für jede Indikation auch aktiv kontrollierte Studien aufzusetzen. Ich denke, das wissen Sie auch aus der Vergangenheit; wir saßen hier schon öfter und haben über diese Ergebnisse sprechen dürfen. Es ist aber immer eine wirklich indikationsspezifische Entscheidung, die wir in ganz enger Abstimmung mit den Zulassungsbehörden treffen.

Hier war es maßgeblich, dass wir eine Erkrankung mit einer unglaublich hohen Krankheitslast haben, wo ein medizinischer „Need“ besteht; das ist dieser schöne Anglizismus. Man hat in den frühen Studien schon gesehen, welches Potenzial Upadacitinib bietet, welche hohe Wirksamkeit sich dort versteckt. Dementsprechend haben wir hier gemeinsam mit den Zulassungsbehörden individuell besprochen, dass wir dieses placebokontrollierte Studienprogramm aufsetzen, um den Patienten wirklich rasch einen neuen Wirkmechanismus an die Hand zu geben, damit die Krankheitskontrolle einfach verbessert werden kann. Es bestätigt sich ja jetzt auch in unseren Ergebnissen, dass wir eine schnelle Wirksamkeit und die höchsten Ansprechraten sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich nehme mit, dass Sie der Hälfte der Patienten, nämlich denen, die das Placebo bekommen haben, bei ihrer schweren Betroffenheit keine neue Therapie bzw. auch keine andere zur Verfügung stellen. Das nehme ich aus dieser Diskussion jetzt mit.

Wir würden uns natürlich wünschen, direkt vergleichende Studien zu sehen, gerade auch im Bereich der Colitis ulcerosa. Das ist einfach auch ein Appell, dass man das in Zukunft erforschen sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Hammer von AbbVie.

Frau Hammer (AbbVie): Eine ganz kleine Ergänzung an dieser Stelle: In unseren klinischen Studien haben die Patienten ab einem gewissen Zeitpunkt immer Verumgarantie. Auch die Patienten, die auf das Placebo randomisiert worden sind, bekommen also ab einem gewissen Zeitpunkt Upadacitinib, gerade vor dem Hintergrund der Patientenzentriertheit, die Sie eben auch gefordert haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Rascher.

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Vielen Dank für diese Ergänzungen. – Wir haben ja gesehen, dass Upadacitinib ein Reservetherapeutikum ist, vielleicht ein sehr gutes. Aber der genaue Stellenwert, wann es eingesetzt werden soll, ist in Studien nicht gezeigt. Das ist der größte Mangel, den wir haben: dass wir jetzt zwar eine neue Substanzklasse oder eine neue Substanz haben, aber nicht genau wissen, wie wir sie im wirklichen, direkten Vergleich sehen.

Es wird immer von „Real World Evidence“ geredet. Was wir unter Evidenz heute verstehen, ist ein direkter Vergleich. Deshalb sollten wir nicht von „Real World Evidence“, sondern nur von „Real-World-Daten“ reden. Die sind wichtig, aber die haben nicht die Kraft, das Therapeutikum so in den Therapieplan einzubringen, wie wenn wir direkte Vergleiche hätten. Das wäre viel, viel besser.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt hat sich noch Herr Professor Bokemeyer gemeldet.

Herr Prof. Dr. Bokemeyer (DGVS/Kompetenznetz Darmerkrankungen): Ich möchte das Stichwort „Reservetherapeutikum“ da mal etwas herausnehmen. Wir haben es auch in den Leitlinien nicht so dargestellt. Wir haben die Therapeutika nebeneinandergestellt, und es wird individuell und nach Verlauf zu erwägen sein, wann Upadacitinib ein sinnvoller Ansatz der Therapie ist.

Ich möchte auch die Industrie jetzt ein bisschen in Schutz nehmen; denn die Zulassungsbehörden fordern den Placebovergleich. Deshalb muss die Substanz erst mal zugelassen werden, und dann fordert die Nutzenbewertung hinterher den Vergleich mit einem vergleichbaren Biologikum als Head-to-Head-Vergleich. Das ist eine Grätsche, die auch die Industrie nicht ganz leicht leisten kann. Ich glaube, diese Diskussion führen wir hier immer wieder. Darum müsste man da vielleicht auch die Zulassungsvorgaben der Zulassungsbehörden darauf überprüfen, ob nicht schon darin der Head-to-Head-Vergleich mit einer Vergleichssubstanz eingebaut werden sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Sander.

Frau Dr. Sander: Ich wollte kurz auf die Aussage eingehen, dass ab einem bestimmten Zeitpunkt auch die Patientinnen und Patienten im Placeboarm der Studie eine aktive Substanz bekommen haben oder bekommen können. Könnten Sie darauf eingehen, ab welchem Zeitpunkt konkret es bei Ihnen in der Studie möglich war, dass die Patientinnen und Patienten mit einer wirksamen Therapie behandelt werden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Hammer bitte.

Frau Hammer (AbbVie): Klar, mache ich sehr gerne. Bei uns im Studienprogramm war es so definiert, dass dann, wenn die Patienten in der Erhaltungsstudie bei zwei aufeinanderfolgenden Visiten kein Ansprechen hatten – das war beispielsweise durch die

Symptomatik definiert –,eine sogenannte Rescue-Therapie und eben auch Upadacitinib gegeben werden konnte, also sowohl Begleitmedikation als auch die Upadacitinib-Dosis.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich noch einmal Herrn Rascher.

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Ich wollte nur anbringen, dass man auch dreiarmige Studien machen kann, mit einer Placebogruppe und einem aktiven Komparator. Wenn sich die Wirksamkeit gegenüber dem Placebo zeigt, kann man die Placebogruppe beenden und die Patienten letztendlich sachgerecht behandeln. Ich glaube schon, dass wir solche Designs in Zukunft brauchen, um den Zusatznutzen zu bewerten, und zwar zu einem wirklich guten, frühen Zeitpunkt, den die Patienten eigentlich verdient haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt noch Frau Kunz. Dann müssten wir zum nächsten Anwendungsgebiet übergehen.

Frau Dr. Kunz: Ich habe jetzt noch einmal eine Frage zu dem Studiendesign an den pharmazeutischen Unternehmer. Habe ich es jetzt richtig verstanden, dass die EMA einen direkten Vergleich mit einem Wirkstoff abgelehnt hätte? So habe ich jetzt die Aussage verstanden. Es wäre doch auch möglich gewesen, einen direkten Vergleich zu machen, oder?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Klar. – Frau Claes.

Frau Dr. Claes (AbbVie): An dieser Stelle bin ich tatsächlich ein wenig überfragt, weil ich selbst nicht Teil dieses Teams war. Ich kann Ihnen nur versichern: Es hat eine enge Abstimmung gegeben, und es ist letztendlich abgewogen worden. Wir sind hier immer in einem Dilemma: Wir wollen natürlich neue Wirkstoffe auch schnell auf den Markt bekommen, damit die Patienten damit behandelt werden können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Klar.

Frau Dr. Claes (AbbVie): Gleichzeitig wollen wir natürlich auch gute Studien aufsetzen, mit denen wir hier auch im Andock-Bereich erfolgreich sind. Das ist eben eine Abwägung – leider.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich halte für mich einfach mal fest: Ich bin mir absolut sicher, dass die EMA Ihnen keine direkt vergleichende Studie untersagt oder davon abgeraten hat. Wenn das der Fall sein sollte, bitte ich um schriftliche Benachrichtigung im Laufe dieser Woche. Die werden gesagt haben: Ihr könnt jetzt versuchen, einen indirekten Vergleich zu machen. – Aber es wäre mir völlig neu, dass, sage ich mal, klassische Evidenzgenerierung hier mit Blick auf den Medical Need von der EMA in irgendeiner Form untersagt worden wäre. Das kann man vergessen; das ist ganz klar. Sie werden gesagt haben, dass sie damit zufrieden sind. So sehe ich das, Frau Kunz, und Sie sind auch damit einverstanden, dass wir es, wenn es anders sein und es ein Verbot gegeben haben sollte, mitgeteilt bekommen. Aber das hat es nicht gegeben.

Weitere Fragen habe ich keine. Frau Claes, fassen Sie kurz zusammen?

Frau Dr. Claes (AbbVie): Ja, sehr gerne. – Vielen Dank, Herr Professor Hecken, meine Damen und Herren, für die Diskussion. Wir möchten zum Schluss die wichtigsten Punkte noch einmal kurz zusammenfassen:

In einem adjustierten indirekten Vergleich gegen Ustekinumab zeigt Upadacitinib zahlreiche erhebliche Vorteile auf. Die Patientinnen und Patienten erreichen nicht nur eine langanhaltende, sondern auch eine sehr schnell einsetzende Symptomlinderung und Remission, wodurch sich Upadacitinib deutlich von der bisherigen Therapielandschaft abgrenzt. Die Entzündungen klingen endlich ab, die zwanghaften Durchfälle und rektalen Blutungen werden gestoppt, und die Lebensqualität der Betroffenen wird wiederhergestellt. Zusammenfassend leiten wir damit einen erheblichen Zusatznutzen für Upadacitinib ab. – Damit vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, vor allem an die klinischen Experten und an die Vertreter der AkdÄ dafür, dass Sie uns hier Rede und Antwort gestanden haben.

Wir können diese Anhörung damit beenden. Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, selbstverständlich in unsere Betrachtungen einbeziehen.

Ich bedanke mich und wünsche Ihnen einen schönen Resttag. Wir unterbrechen jetzt für eine Minute und wählen uns sofort in die Anhörung zu dem weiteren neuen Anwendungsgebiet von Upadacitinib ein. In einer Minute geht es also in anderer Besetzung weiter. Herzlichen Dank an den Rest und einen schönen Tag!

Schluss der Anhörung: 11:50 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

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

und

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

Vorgang: 2022-B-135-z Upadacitinib

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Upadacitinib

Mittelschwere bis schwere Colitis Ulcerosa

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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

siehe Übersicht II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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

Patientenindividuell: Operation

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Escherichia coli:

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

Verfahren nach § 35a SGB V:

- Vedolizumab (Beschluss vom 08.01.2015)
- Tofacitinib (Beschluss vom 21.02.2019)
- Filgotinib (Beschluss vom 19.05.2022)
- Ozanimod (Beschluss vom 16.06.2022)

Verfahren nach § 35 Abs.1 SGB V:

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

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

**Upadacitinib
Mittelschwere bis schwere Colitis Ulcerosa**

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

	<p>Verfahren nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nummer 6 und Absatz 6 in Verbindung mit § 138 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch SGB V: Heilmittel-Richtlinie/2.Teil Heilmittelkatalog: 4 Sonstige Erkrankungen: vorrangige Heilmittel: Bindegewebsmassage, Colonmassage; ergänzendes Heilmittel: Wärmetherapie (Beschluss vom 19.05.2011)</p>
<p>Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p>	<p>Siehe systematische Literaturrecherche</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Upadacitinib L04AA44 Rinvoq®	<p><u>Anwendungsgebiet laut Zulassung:</u> [...] <u>Colitis ulcerosa</u> RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben</p>
Tumornekrosefaktor alpha (TNF-alpha)-Inhibitoren	
Infliximab L04AB02 generisch z.B. REMICADE®	<p>[...] <u>Colitis ulcerosa</u> Remicade [oder Remsima®; Inflectra®] ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben.</p> <p>...Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen Remicade ist indiziert zur Behandlung der schweren aktiven Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und 6-MP oder AZA, unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben. [Stand FI: September 2019]</p>
Adalimumab L04AB04 Humira®	<p>[...] <u>Colitis ulcerosa</u> Humira ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf die konventionelle Therapie, einschließlich Glukokortikoide und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist. [Stand FI: November 2019]</p>
Golimumab L04AB04 Simponi®	<p>[...] <u>Colitis ulcerosa (CU)</u> Simponi ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben. „Therapieansprechen:“</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Den verfügbaren Daten zufolge wird ein klinisches Ansprechen auf die Therapie üblicherweise innerhalb von 12 bis 14 Behandlungswochen (d. h. nach 4 Dosen) erzielt. Die Fortführung der Behandlung ist bei Patienten, bei denen innerhalb dieser Zeit kein therapeutischer Nutzen belegt werden kann, zu überdenken.
[Stand FI: Feb 19]

Integrin-Inhibitor

Vedolizumab
L04AA33
ENTYVIO®

Entyvio ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.
„Therapieansprechen:“
Bei Patienten mit Colitis ulcerosa sollte die Fortsetzung der Therapie sorgfältig überdacht werden, wenn bis Woche 10 keine Hinweise für einen therapeutischen Nutzen zu beobachten sind.
[Stand FI: Feb 19]

JAK-Inhibitor

Tofacitinib
L04AA29
Xelanz®

Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.
[Stand FI: Januar 2020]

Filgotinib
L04AA45
Jyseleca®

Jyseleca 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.
[Stand FI: Nov. 2021]

Interleukin-Inhibitor

Ustekinumab
L04AC05.
Stelara®

STELARA ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.
[Stand FI: Februar 2020]

Weitere

Ozanimod
L04AA38

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

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Zeposia®	[Stand FI: Nov. 2021]
5- Aminosalicylsäuren	
Mesalazin A07EC02 generisch z.B. Asacol Tab.	Asacol wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 zur: <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung akuter Schübe der Colitis ulcerosa. • Langzeitbehandlung der Colitis ulcerosa zur Vermeidung eines Rezidivs. [Stand FI: Jan 19]
Sulfasalazin A07EC01 Colo-Pleon® Tabl.	Akutbehandlung und Rezidivprophylaxe der Colitis ulcerosa [...] [Stand FI: März 16]
Olsalazin A07EC03 Dipentum® Tabl.	Leichte und mittelschwere Schübe der akuten Colitis ulcerosa. Rezidivprophylaxe der Colitis ulcerosa. [...] [Stand FI: Sept 14]
Immunsuppressiva	
Azathioprin L04AX01 generisch z.B. Azathioprin- ratiopharm®	Azathioprin ist in Fällen der folgenden Erkrankungen bei Patienten, die Steroide nicht vertragen, die steroidabhängig sind oder bei denen trotz hochdosierter Behandlung mit Steroiden keine ausreichende oder nachhaltige therapeutische Wirkung erzielt werden kann, angezeigt: <p>[...]</p> – schwere oder mittelschwere entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) [Stand FI: Juni 18]
Kortikosteroide	
Budesonid A07EA06 Generisch z.B. Budenofalk® Rektalschaum	(topisch) Akutbehandlung der Colitis ulcerosa, die auf das Rektum und das Colon sigmoideum beschränkt ist. [Stand FI: Mai 17]
Budesonid A07EA09 Generisch	(systemisch) Einleitung der Remission bei erwachsenen Patienten mit leichter bis masig schwerer Colitis ulcerosa, wenn die Behandlung mit 5-ASA nicht ausreicht. [Stand FI: Feb 18]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>z.B. Cortiment® Retardtabl.</p>	
<p>Hydrocortison- acetat Colifoam® H02AB09 Rektalschaum</p>	<p>(topisch) Entzündliche Erkrankungen im unteren Dickdarmbereich wie Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn und Proktosigmoiditis. [Stand FI: Dez 17]</p>
<p>Prednison H02A B07 generisch z.B. Prednison- ratiopharm® 5 mg Tabletten</p>	<p>Prednison-ratiopharm® 5 mg Tabletten ist angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad: (Dosierungsschemata [DS]: a – d siehe Abschnitt 4.2). [...] <u>Gastroenterologie/Hepatology:</u> • Colitis ulcerosa (DS: b – c)</p>
<p>Prednisolon H02AB06 generisch z.B. Prednisolon acis Tab.</p>	<p>Prednisolon acis ist angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad: (Dosierungsschemata [DS]: a – d siehe Abschnitt 4.2). [...] <u>Gastroenterologie/Hepatology:</u> • Colitis ulcerosa (DS: b – c)</p>
<p>Methylprednisolon H02AB04 generisch z.B. Methylprednisolon JENAPHARM®</p>	<p>Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glukokortikoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad zum Beispiel: [...] Magen-Darm-Erkrankungen: – Colitis ulcerosa,</p>
<p>Betamethason A07EA04 generisch</p>	<p>(topisch) Linksseitige Colitis ulcerosa im unteren Darmbereich</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

z.B. Betnesol Rektal-
Instillation

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2022-B-135-z (Upadacitinib)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 7. Dezember 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	9
3.3 Leitlinien.....	21
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	46
Referenzen.....	49

Abkürzungsverzeichnis

5-ASA	5-aminosalicylic acid
6-MP	6-mercaptopurine
ASUC	Acute severe ulcerative colitis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CD	Crohn's disease
CI	Konfidenzintervall
ECCO	European Crohn's and Colitis Organisation
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of recommendations, assessment, development and evaluation
HR	Hazard Ratio
IFX	Infliximab
IPAA	Ileal pouch anal anastomosis
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JAK	Janus kinase
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MS-IBD	Moderate to severe inflammatory bowel disease
MTX	Methotrexate
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PRESS	Peer Review of Electronic Search Strategies
RCT	Randomized controlled trial/s
RoB	Risk of bias
RR	Relatives Risiko
(S)AE	(Serious) adverse event/s
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SR	Systematic Review
TNF	Tumornekrosefaktor
TRIP	Turn Research into Practice Database
UC	ulcerative colitis
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa.

Hinweis zur Synopse: „Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt“.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Colitis ulcerosa* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed). Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.ecosia.org/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 18.11.2020 durchgeführt, die folgende am 10.11.2021. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 1713 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 21 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Davies SC et al., 2020 [5].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention:

- JAK inhibitor

Komparator:

- placebo or an active comparator

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

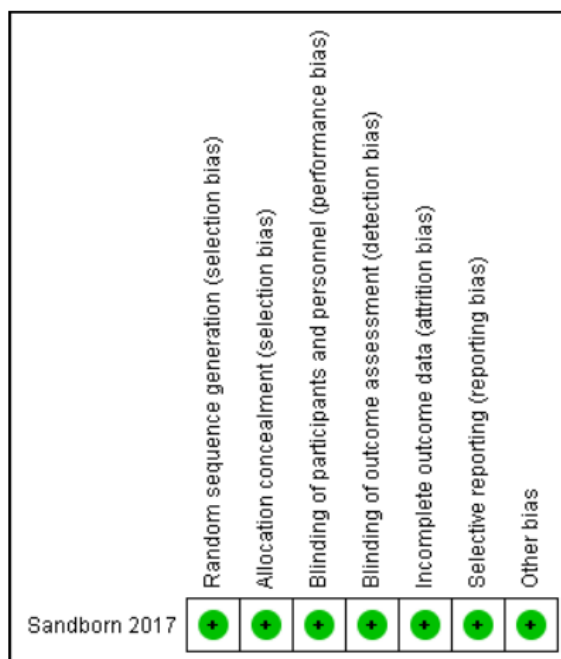
- 1 study

Charakteristika der Population:

- Sandborn 2017 included three phase 3, randomized, doubleblind, placebo-controlled trials of tofacitinib in the treatment of adults with moderate-to-severe ulcerative colitis (UC) (N = 593 participants). Participants were required to have an overall Mayo score of 6 to 12, with a rectal bleeding sub-score of 1 to 3 and an endoscopic sub-score of 2 or 3. OCTAVE 1 and OCTAVE 2 randomly assigned patients with active UC to receive induction therapy with 10 mg twice daily of tofacitinib or placebo for eight weeks. Patients who responded to treatment then had the opportunity to take part in the OCTAVE SUSTAIN trial where they were randomly assigned to receive maintenance therapy of tofacitinib (5 mg or 10 mg twice daily) or placebo for 52 weeks.

Qualität der Studien:

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



Studienergebnisse:

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

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

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

Summary of findings for the main comparison. Tofacitinib compared to placebo for maintenance of remission in ulcerative colitis

Tofacitinib compared to placebo for maintenance of remission in ulcerative colitis						
Patient or population: participants with quiescent ulcerative colitis						
Setting: outpatient						
Intervention: tofacitinib (5 mg/10 mg)						
Comparison: placebo						
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo	Risk with Tofacitinib				
Failure to maintain clinical remission (5 mg/10 mg)	Study population		RR 0.70 (0.64 to 0.77)	593 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Clinical remission was defined as a total Mayo score of ≤2, with no sub score ≥1 and a rectal bleeding sub score of 0
Follow-up: 52 weeks	889 per 1,000	622 per 1,000 (569 to 684)				
Failure to maintain clinical response (5 mg/10 mg)	Study population		RR 0.54 (0.47 to 0.62)	593 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Clinical response was defined as a decrease from induction-trial baseline in the total Mayo score of at least 3 points and at least 30%, with an accompanying decrease in the rectal bleeding sub score or 0 or 1
Follow-up: 52 weeks	798 per 1,000	431 per 1,000 (375 to 495)				
Failure to maintain endoscopic remission (5 mg/10 mg)	Study population		RR 0.88 (0.83 to 0.92)	593 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Endoscopic remission was defined as a Mayo endoscopic sub score of 0
Follow-up: 52 weeks	960 per 1,000	844 per 1,000 (796 to 883)				
Adverse events (5 mg/10 mg)	Study population		RR 1.01 (0.92 to 1.11)	592 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Adverse events include worsening of ulcerative colitis, nasopharyngitis, arthralgia and headache
Follow-up: 52 weeks	753 per 1,000	760 per 1,000 (692 to 835)				
Serious adverse events (5 mg/10 mg)	Study population		RR 0.81 (0.42 to 1.59)	592 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ LOW ¹	Serious adverse events include cancer, intestinal perforation and cardiovascular events
Follow-up: 52 weeks	66 per 1,000	53 per 1,000 (28 to 104)				
Withdrawals due to adverse events (5 mg/10 mg)	Study population		RR 0.50 (0.33 to 0.77)	592 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE ²	Adverse events leading to withdrawal include worsening of ulcerative colitis
Follow-up: 52 weeks	187 per 1,000	93 per 1,000 (62 to 144)				

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence
High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate; the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited; the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate; the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

¹ Downgraded two levels due to very serious imprecision (34 events)

² Downgraded one level due to serious imprecision (74 events)

Fazit der Autoren

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

Kommentare zum Review

Es liegt ein weiterer SRs zu dieser Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor:

- Taneja et al., 2021 [20]

Fazit der Autoren: In conclusion, our meta-analysis demonstrates that the effectiveness and safety of tofacitinib in moderate-severe UC is consistent with data from OCTAVE clinical trials. Notably, the clinical response rates after induction did not differ among biologic naive versus biologic-experienced patients. While we noted a nonsignificant dose-dependent increase in AEs, no new safety events were observed. Most studies reported short-term efficacy and safety outcomes. Further long-term studies of tofacitinib use in UC are needed to better define the maintenance of efficacy and to identify any late emerging safety signals.

3.2 Systematische Reviews

Singh S et al., 2020 [18].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention:

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

Komparator:

- placebo or another active agent

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

- searched publication databases through September 30, 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane/GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Charakteristika der Population:

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

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

- Second-line Pharmacotherapy for Moderate-Severe Ulcerative Colitis

Direct meta-analysis:

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

Network Meta-Analysis:

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

Fazit der Autoren

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

Choy MC et al., 2019 [3].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention:

- IFX as rescue therapy

Komparator:

- Not mentioned (see results)

Endpunkte:

- primary outcome: colectomy-free survival at 3 months after commencement of IFX therapy
- Secondary outcomes: colectomy-free survival survival at 1 and 12 months, adverse drug events, mortality, and postoperative complications

- In all studies, cases were representative of hospitalized steroid-refractory ASUC, and colectomy was utilized as an objective outcome measure

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Approach / Newcastle Ottawa Scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Forty-one cohorts (n = 2158 cases)
- 5 RCTs, 30 retrospective and 6 prospective observational cohorts
- Of the 5 RCT populations, 3 reported on IFX vs placebo and 2 reported on IFX vs cyclosporine
- Only the IFX-treated arms from these RCTs were extracted for this review. Additional data were obtained from 12 studies by correspondence

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

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

Fazit der Autoren

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

Damiao A et al., 2019 [4].

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

Fragestellung

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

Methodik

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

Intervention/Komparator:

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

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

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

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

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

statistically significant difference between MTX and placebo (RR: 0.64; 95%CI: 0.28-1.45), 5-ASA (RR: 1.12; 95%CI: 0.06-20.71) or 6-MP (RR: 0.22; 95%CI: 0.03-1.45) in UC.

- **Induction of clinical response in ulcerative colitis:** Komaki et al, Baumgart et al, and Lasa et al showed the superiority of tacrolimus versus placebo for clinical response in UC (RR: 4.61; 95%CI: 2.09-10.17; OR: 8.66; 95%CI: 1.79-42.00; RR: 0.58; 95%CI: 0.45-0.73, respectively). Narula et al, compared IFX versus cyclosporine in patients with UC. The clinical response rates for cyclosporine and IFX were 41.7% vs 43.8% in RCTs and 55.4% vs 74.8% in non-RCTs (OR: 2.96; 95%CI: 2.12-4.14).
- **Maintenance of clinical response in Crohn's disease and ulcerative colitis:** No metaanalysis was found concerning the maintenance of clinical response in CD or UC.
- **Mucosal healing: For mucosal healing induction in UC,** one meta-analysis showed a favorable mucosal healing rate with tacrolimus versus placebo (RR: 0.59; 95%CI: 0.46-0.74) in a 12-wk horizon analysis. When compared to IFX in CD, AZA was not favorable for induction of mucosal healing during a follow-up period of 26 wk.

Meta-analysis for secondary outcomes: Qualitative review

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

Individual studies: Qualitative review

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

Fazit der Autoren

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

Bonovas S et al., 2018 [1].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- Patients with moderate-to-severe UC

Intervention/Komparator:

- Tofacitinib or biologics as induction and/or maintenance therapy

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

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

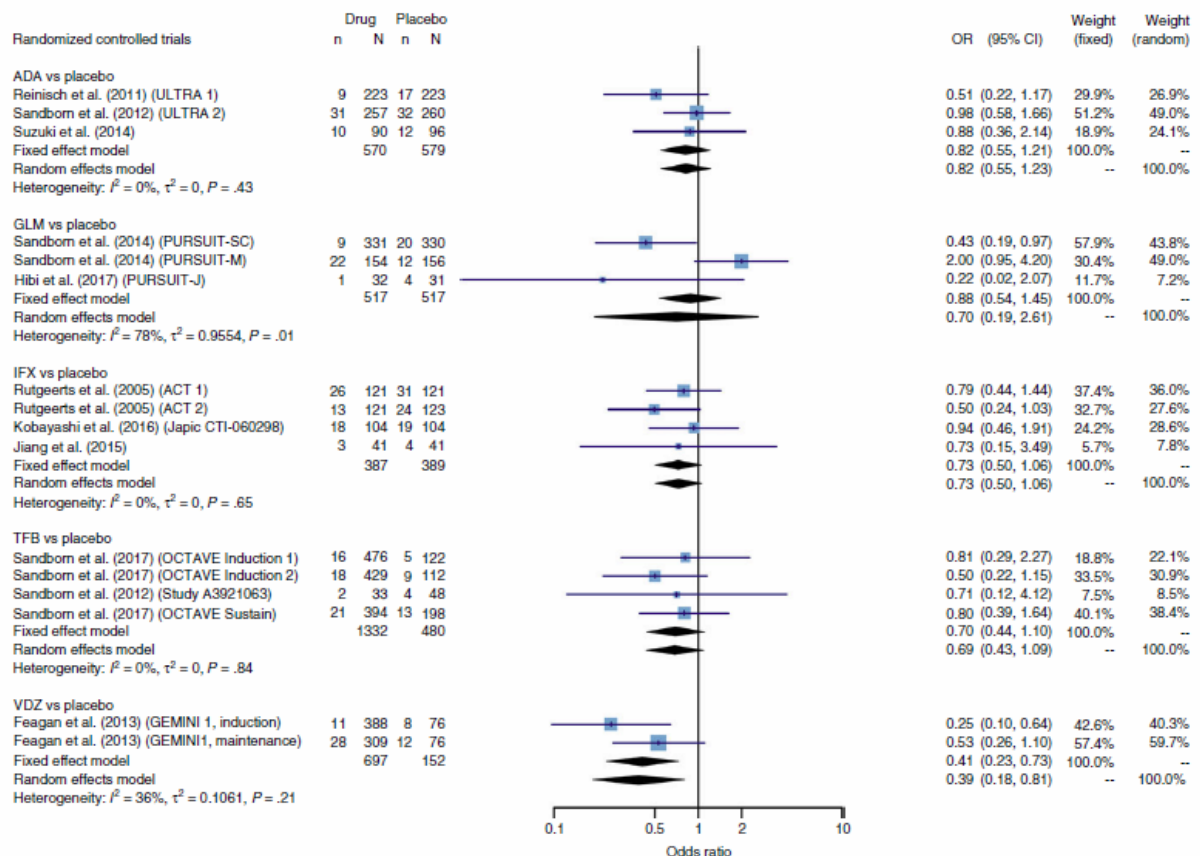


FIGURE 5 Serious adverse events in moderate-to-severe ulcerative colitis: forest plot. ADA, adalimumab; GLM, golimumab; IFX, infliximab; OR, odds ratio; TFB, tofacitinib; VDZ, vedolizumab

Fazit der Autoren

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

Kommentare zum Review

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

Bonovas S al., 2018 [2].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention:

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

Komparator:

- placebo, or against each other

Endpunkte:

- AEs

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 31 trials including 5689 IBD patients

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

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

Fazit der Autoren

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

Kommentare zum Review

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

Pachos P et al., 2018 [14].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- patients with moderate-to-severe ulcerative colitis

Intervention:

- Tofacitinib

Komparator:

- placebo or any active comparator

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane and GRADE approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- three trials with 1220 participants

Charakteristika der Population:

Table 1 Studies and participants' baseline characteristics

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

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

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

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

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

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

Table 3 Subgroup analysis based on prior anti-TNF exposure

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

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

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

[‡]Mucosal healing: Endoscopic subscore ≤ 1

CI, confidence interval; TNF, tumor necrosis factor

Fazit der Autoren

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

Singh S et al., 2018 [17].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention:

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

Komparator:

- another biologic agent, small molecule or placebo

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

- through May 31, 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

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

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

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

Fazit der Autoren

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

3.3 Leitlinien

Raine T et al., 2021 [15].

European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)

ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment

Zielsetzung/Fragestellung

These guidelines set out the evidence for the use of different medical therapies in the treatment of UC.

Methodik

Grundlage der Leitlinie Repräsentatives Gremium:

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

Recherche/Suchzeitraum:

- The team of librarians performed a comprehensive literature search on PubMed/Medline, Embase, and the Cochrane Central databases using specific search strings for each PICO question (until January 2020)

LoE

- To determine the quality of the evidence for each outcome across all studies, we started with rating the evidence from RCTs as 'high' quality, and then assessed the following five factors that could lead to downrating the quality of evidence: risk of bias, inconsistency, indirectness, imprecision, and publication bias. Risk of bias was assessed using the Cochrane tool.
- GRADE

GoR

- The strength of each recommendation was graded either as 'strong' [meaning that the desirable effects of an intervention clearly outweigh the undesirable effects, or vice versa] or as 'weak' [meaning that the balance is less certain] while also considering the quality of evidence, values and preferences of patients, balance between desirable and undesirable effects, and cost effectiveness
- GRADE

Recommendations: Medical management of moderately-to-severely active ulcerative colitis

5.1: Induction of remission in moderately-to-severely active ulcerative colitis

- Recommendation 11: We recommend oral prednisolone for induction of remission in non-hospitalised patients with moderately-to-severely active UC [strong recommendation; very low quality of evidence].

- Recommendation 12: We recommend treatment with anti-TNF agents [infliximab, adalimumab, and golimumab] to induce remission in patients with moderate-to-severe UC who have inadequate response or intolerance to conventional therapy [strong recommendation, moderate-quality evidence].
- Recommendation 13: We recommend treatment with vedolizumab for the induction of remission in patients with moderately-to-severely active UC who have inadequate response or intolerance to conventional therapy [strong recommendation, low quality of evidence].
- Recommendation 14: We recommend treatment with tofacitinib to induce remission in patients with moderate-to-severe UC who have inadequate response or intolerance to conventional therapy [strong recommendation, moderate quality of evidence].
- Recommendation 15: We recommend treatment with ustekinumab for the induction of remission in patients with moderately-to-severely active UC with inadequate response or intolerance to conventional therapy. [strong recommendation, moderate quality of evidence].

5.2: Maintenance of remission of moderately-to-severely active ulcerative colitis

- Recommendation 16: We recommend anti-TNF agents [infliximab, adalimumab, or golimumab] for the maintenance of remission in patients with UC who responded to induction therapy with the same drug [strong recommendation, high quality evidence].
- Recommendation 17: In UC patients who have lost response to an anti-TNF agent, there is currently insufficient evidence to recommend for or against the use of therapeutic drug monitoring to improve clinical outcomes.
- Recommendation 18: We recommend vedolizumab for maintenance of remission in patients with UC who responded to induction therapy with vedolizumab [strong recommendation, moderate-quality evidence].
- Recommendation 19: We suggest the use of vedolizumab rather than adalimumab for the induction and maintenance of remission in patients with moderately-to-severely active ulcerative colitis [weak recommendation, low level of evidence].
- Recommendation 20: We recommend tofacitinib for maintaining remission in patients with UC who responded to induction therapy with tofacitinib [strong recommendation, moderate quality of evidence].
- Recommendation 21: We recommend ustekinumab for the maintenance of remission in patients with UC who responded to induction therapy with ustekinumab [strong recommendation, moderate quality of evidence].

Spinelli A et al., 2021 [19].

European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)

ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Surgical Treatment

Zielsetzung/Fragestellung

The European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO] aims to develop a practical guide for the medical and surgical management of adult patients with UC based on an interdisciplinary, evidence-based approach. The present article is focused on the first-line treatment of adult ASUC patients and on the surgical management of refractory adult UC patients, including preoperative assessment and technical aspects. The following statements are complementary to the guidelines on medical treatment of adult UC patients, which are presented in a separate article.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update: The current guidelines, together with those on UC medical management, are intended to update the previous ECCO recommendations, published in 2017

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

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed/MEDLINE, EMBASE (Excerpta Medica Database), and Cochrane central databases

LoE/GoR

- Oxford 2011 Levels of Evidence (levels 1-5)
- High levels of evidence may not exist for answering clinical questions in the surgical research area, because of the nature of medical problems and research and ethical limitations. The steering committee felt that using the GRADE methodology for the surgical PICOs might often result in a statement of "insufficient evidence to make a recommendation", although the question itself might be of high clinical importance. For this reason, the steering committee decided that the formulation of the surgical PICOs, the professional literature search, and the process of selection of articles would be similar for the medical and surgical PICOs, and then each surgical PICO would generate a statement based on the "Oxford 2011 Levels of Evidence"¹. This is an evidence-ranking system that can be used by clinicians and researchers to find the likely best evidence and answer clinical questions. This decision was approved by the ECCO GuiCom.

¹ OCEBM Levels of Evidence Working Group. The Oxford Levels of Evidence 2. <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebm-levels-of-evidence> (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, 2011).

1 Medical management of ASCU

Empfehlung 1 (Empfehlungsgrad)

1.1 Statement 1.1

Intravenous corticosteroids as the initial standard treatment for adult patients with ASUC is recommended, as this treatment induces clinical remission and reduces mortality [EL3]

1.2 Statement 1.2

Either infliximab or cyclosporine should be used in adult patients with steroid-refractory ASUC. When choosing between these strategies, centre experience and a plan for maintenance therapy after cyclosporine should be considered [EL3]

1.3 Statement 1.3

There is currently insufficient evidence to determine the optimal regimen of infliximab rescue therapy in patients with ASUC refractory to corticosteroid therapy [EL4]

1.4 Statement 1.4

Third-line sequential rescue therapies with calcineurin inhibitors [cyclosporine or tacrolimus] in ASUC refractory to corticosteroid therapy may delay the need for colectomy but are associated with high rates of adverse events and should only be administered in specialized centres [EL2a]

2 Medical versus surgical management of refractory moderate-to-severe UC

2.1 Statement 2.1

Reconstructive surgery may be offered to refractory and corticosteroid-dependent patients and improves quality of life despite the risk of early and late complications [EL2b]. Proctocolectomy with end ileostomy is an alternative for some patients and has lower morbidity and comparable quality of life [EL3a]

4 Surgical strategy of refractory moderate-to-severe UC

4.1 Statement 4.1

After total proctocolectomy for medically refractory UC, IPAA is the procedure of choice, but permanent end-ileostomy is also a reasonable option for some patients. A shared decision-making approach should be used to tailor procedure selection to the patient's preference [EL3]

4.2 Statement 4.2

In patients with medically refractory UC, a modified 2-stage IPAA is associated with fewer septic and non-septic complications and with shorter hospital length of stay than 3-stage or 2-stage IPAA [EL3]

Feuerstein JD et al., 2020 [6] & Singh S et al., 2020 [16].

American Gastroenterological Association (AGA)

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

Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE/GoR

- GRADE approach

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

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

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

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

Recommendations

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

Kucharzik T et al., 2020 [8,21].

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa – Living Guideline; August 2020.

Fragestellung

Recommendations for diagnosis and treatment of ulcerative colitis.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- Die systematische Recherche nach Literatur schließt an die Vorgängerversion an und wurde in der Zeit vom 18. Februar 2019 bis 8. Januar 2020 in der Medline-Datenbank über die PubMed-Suchoberfläche durchgeführt. Es wurden 43 Suchtreffer aus Medline erzielt.

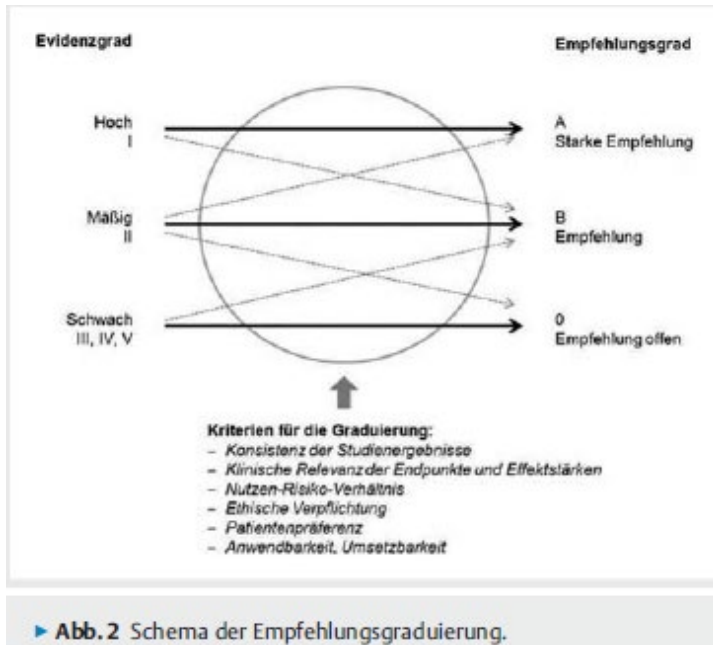
LoE/GoR

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

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

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

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



- Die Literaturbewertung wurde nach der Evidenzklassifizierung des Oxford Centre for Evidence-based Medicine 2011 durchgeführt.

Sonstige methodische Hinweise

- Die neue S3-Leitlinie Colitis stellt aktuelle und evidenzbasierte Empfehlungen zur Behandlung der Colitis ulcerosa zur Verfügung. Die letzte Aktualisierung der Leitlinie wurde im September 2019 publiziert. Es ergaben sich wichtige Neuerungen in der Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa, die eine erneute Aktualisierung sinnvoll erschienen ließen.

Empfehlungen

Remissionserhaltung bei primär unkomplizierter Colitis ulcerosa

EMPFEHLUNG 3.20

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

Starker Konsens

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

Antikörpern und Vedolizumab sei auf das Kapitel Remissionserhalt bei kompliziertem Verlauf der Colitis ulcerosa (Empfehlungen 3.33– 3.34) verwiesen.

Komplizierte Verlaufsformen der Colitis ulcerosa/ Schwere Colitis ulcerosa

- Konventionelle Therapie

EMPFEHLUNG 3.23

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

Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

EMPFEHLUNG 3.24

Patienten mit einem schweren akuten Schub sollten eine Thromboseprophylaxe erhalten.

Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

EMPFEHLUNG 3.25

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

Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Hintergrundinformation: Steroide stellen in dieser Situation seit Mitte des letzten Jahrhunderts die Standardtherapie dar [84, 313–317]. Basierend auf mehreren Studien wird eine Dosis von 1mg Prednisolon /kg KG/ Tag empfohlen, höhere Dosierungen bringen keinen zusätzlichen Nutzen [318]. Eine Therapiedauer unter drei Wochen ist mit einer erhöhten Rückfallquote assoziiert, weiter gelten Dosierungen unter 15mg Prednisolon/Tag als ineffektiv [313]. Grundsätzlich kann sowohl eine orale als auch eine intravenöse Gabe erfolgen, bei erheblicher Motilitätsstörung sollte die intravenöse Gabe bevorzugt werden. Zu den objektiven Parametern, die bezüglich des Ansprechens auf eine Therapie mit Steroiden herangezogen werden sollten, gehören u.a. die Stuhlfrequenz, Blutbeimengungen im Stuhl, Hb-Wert, Ultraschallbefund, Endoskopiebefund, CRP, Blutbild und fäkale Neutrophilenmarker. Bei Kontraindikationen zur Steroidtherapie oder Intoleranz kommen Infliximab, Ciclosporin A oder Tacrolimus infrage. (...) Es ist entscheidend, dass bei einem Nichtansprechen frühzeitig (nach etwa drei Tagen) eine Therapieeskalation bzw. ein Wechsel der Therapiestrategie erwogen wird. Dies ist von Bedeutung, da gezeigt werden konnte, dass Patienten, die mit einer nicht effektiven Medikation inklusive Steroiden behandelt wurden, nicht nur eine erhöhte Morbidität aufwiesen, sondern auch verzögert operiert wurden [319–322]. (...)

Colitis ulcerosa refraktär auf systemische Steroidtherapie

EMPFEHLUNG 3.26 (MODIFIZIERT 2019 UND 2020)

Patienten mit einer Colitis ulcerosa mit mittelschwerer bis schwerer Krankheitsaktivität, die unzureichend auf die Behandlung mit systemischen Steroiden ansprechen bzw. bei denen Kontraindikationen oder Intoleranzen vorliegen, sollten mit TNF-Antikörpern (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B), Tofacitinib (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B), Ustekinumab (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B) oder mit Ciclosporin A (Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad B) oder Tacrolimus (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B) behandelt werden. Im Fall von Infliximab sollte vorzugsweise eine Kombinationstherapie mit einem Thiopurin eingesetzt werden (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B). Bei der Therapieentscheidung sollte eine Proktokolektomie mit in Erwägung gezogen werden (Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad B).

Konsens

EMPFEHLUNG 3.27

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

Starker Konsens

EMPFEHLUNG 3.28

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

Starker Konsens

Hintergrundinformation: Bei einer Colitis ulcerosa mit steroidrefraktärem Verlauf sollten infektiöse Ursachen, wie *C. difficile* oder Cytomegalievirus ausgeschlossen werden (s. Kapitel 4). Eine intravenöse Steroidtherapie hat sich u. a. in einer retrospektiven Studie mit 110 Patienten als effektiver bei oral steroidrefraktärer, gesicherter Colitis ulcerosa gezeigt [350, 351]. Allerdings zeigte fast die Hälfte der Patienten in dieser Studie später einen steroidabhängigen Krankheitsverlauf. Eine generelle Priorisierung der unter 3.26 genannten Biologika und Januskinase(JAK)-Inhibitoren kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt aufgrund fehlender kontrollierter Vergleichsstudien nicht empfohlen werden. Dazu sei auch auf die Diskussion der Empfehlung 3.30 verwiesen. Die Reihenfolge der Aufzählung spiegelt daher auch keine

Priorisierung wider. Für die TNF-Antikörper wurde ein klarer Nutzen bei Patienten mit steroidabhängigem Krankheitsverlauf mit dem Erreichen einer steroidfreien Remission gezeigt, die zum Studienbeginn Steroide einnahmen [352–355]. In die genannten Studien wurden auch Patienten mit steroidrefraktärem Krankheitsverlauf eingeschlossen, und es konnte eine Wirksamkeit an verschiedenen Endpunkten belegt werden. Obwohl der Anteil von Patienten mit Steroidtherapie und Grenzwerten für die Steroiddosis bei Studienbeginn jeweils erfasst wurde, sind möglicherweise die Steroiddosen vor Studienbeginn suboptimal gewesen, und es ist nicht immer möglich, steroidrefraktäre von steroidabhängigen Patienten zu differenzieren und die Studiendaten getrennt für diese Gruppen zu analysieren. Verschiedene für die CU wirksame TNF-Antikörper können daher auch in der steroidrefraktären Situation eingesetzt werden. Bei der Wahl der TNF-Antikörper bei steroidrefraktären Verlaufsformen ist in der klinischen Situation letztlich die Aktivität der Erkrankung von entscheidender Bedeutung. Der Nutzen der verschiedenen TNF-Antikörper wird unter 3.30 ausführlich diskutiert. (...) Während bei den weniger aktiven Erkrankungsformen mit geringerem Remissionsdruck unterschiedliche TNF-Antikörper, einschließlich Infliximab, Adalimumab oder Golimumab, eingesetzt werden können, sind für die fulminante Manifestation nur Infliximab oder die Calcineurininhibitoren kontrolliert untersucht worden. Für die Differenzierung der Aktivität der Erkrankung gibt es keine einheitlichen Kriterien, sodass diese letztlich der individuellen klinischen Einschätzung unterliegt (...) Die Schwierigkeit bleibt jedoch ein Ansprechen bzw. ein Nichtansprechen auf eine Therapie zu beurteilen und rechtzeitig auch die Entscheidung für oder gegen ein operatives Vorgehen zu treffen. (...)

EMPFEHLUNG 3.29 (MODIFIZIERT 2019 UND 2020)

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

Bei Ansprechen auf eine Therapie mit Ustekinumab sollte diese Therapie weiter fortgesetzt werden (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B).

Starker Konsens

Hintergrundinformation: Aufgrund der hohen Kolektomieerate bei Patienten, die wegen eines steroidrefraktären Verlaufs eine Therapie mit Cyclosporin oder Tacrolimus erhielten, empfiehlt sich selbst bei 5-ASA-naiven Patienten die Durchführung einer remissionserhaltenden Therapie [368, 375, 403, 404]. Da Calcineurininhibitoren aufgrund der Nebenwirkungsraten nach spätestens 6 Monaten abgesetzt werden sollten, sollten zur Remissionserhaltung andere Substanzen, beispielsweise Thiopurine, eingesetzt werden. Retrospektive Analysen belegen, dass Thiopurine das Risiko einer Kolektomie nach Induktion mit Cyclosporin reduzieren [377, 404]. Insbesondere bei thiopurinnaiven Patienten empfiehlt sich ein überlappender Therapiebeginn mit Thiopurinen, sobald ein Ansprechen bzw. eine Remission mit einem Calcineurininhibitor erreicht wurde. Nach einer intravenösen Remissionsinduktion mit Cyclosporin kann eine überbrückende Therapie mit oralem CsA bis zur Erreichung des therapeutischen Effekts von Azathioprin durchgeführt werden. Neuerdings wird bei Patienten, die einen azathioprinrefraktären Verlauf aufweisen, nach erfolgreicher Remissionsinduktion mit Calcineurininhibitoren auch eine Erhaltungstherapie mit Vedolizumab vorgeschlagen [405]. Die remissionserhaltende Therapie mit TNF-Antikörpern nach entsprechender Remissionsinduktion wird unter der Empfehlung 3.33 ausführlich diskutiert. Die remissionserhaltende Therapie mit Tofacitinib wurde in der OCTAVE-Sustain-Studie untersucht [356]. In sie wurden Patienten aus der OCTAVE-1- und OCTAVE-2-Studie mit Ansprechen auf Tofacitinib eingeschlossen. Die Remissionsrate betrug 34,3 % zu Woche 52 bei Patienten in der 5-mg-Gruppe und 40,6% in der 10-mg-Gruppe vs. 11,1 % in der Placebogruppe ($p < 0,001$ für beide Vergleiche mit Placebo). Studien zur Sicherheit von Tofacitinib in der Langzeittherapie zeigen vergleichbare Nebenwirkungen von Tofacitinib und Placebo mit Ausnahme einer numerischen Erhöhung der Rate an Herpes-Zoster-Infektionen bei den Patienten, die 5mg Tofacitinib zweimal täglich erhielten (IR 2,1; 95 %-KI 0,4– 6,0) und statistisch höher bei den Patienten, die 10mg zweimal täglich erhielten (IR 6,6; 95 %-KI 3,2–12,2), im Vergleich zu Placebo (IR 1,0; 95 %-KI 0,0–5,4) [406]. Die STIKO empfiehlt daher eine Immunisierung mit dem neuen Herpes-Zoster-Totimpfstoff (Shingrix®) bei CU-Patienten ab einem Alter von 50 Jahren. In einem Rote-Hand-Brief wurde darauf hingewiesen, dass in einer derzeit laufenden klinischen Prüfung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA), die Tofacitinib 10mg 2-mal täglich erhielten, ein erhöhtes Risiko für Lungenembolie und Gesamtmortalität beobachtet wurde. Die Studie umfasste Patienten mit RA im Alter ab 50 Jahren mit mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor. Bei dieser klinischen Prüfung war die Gesamtinzidenz von Lungenembolie im Studienarm mit Tofacitinib 10mg 2-mal täglich im Vergleich zum Kontrollarm der Studie um das 5-Fache erhöht. Patienten, die Tofacitinib erhalten, sollten daher ungeachtet des jeweiligen Anwendungsgebiets auf Zeichen und Symptome von

Lungenembolie überwacht werden. Verschreibende Ärzte sollten die in der Fachinformation für Tofacitinib empfohlene Dosis der Erhaltungstherapie, die für das Anwendungsgebiet CU 2-mal täglich 5mg beträgt, sowie weitere Sicherheitsempfehlungen der EMA, die unter <https://www.ema.europa.eu/en/news/res-trictions-use-xeljanz-while-ema-reviews-risk-blood-clots-lungs> abrufbar sind, beachten. Die Dosis von 2-mal täglich 10mg Tofacitinib wird für die Erhaltungstherapie bei Patienten mit CU und bekannten Risikofaktoren für venöse thromboembolische Ereignisse (VTE) nicht empfohlen, es sei denn, es gibt keine geeignete Behandlungsalternative. Patienten über 65 Jahre haben ein zusätzlich erhöhtes Risiko für schwerwiegende Infektionen sowie ein erhöhtes Mortalitätsrisiko aufgrund von Infektionen. Bei Patienten, die älter als 65 Jahre sind, sollte Tofacitinib laut Fachinformation nicht bzw. nur bei Fehlen anderer möglicher Therapieoptionen eingesetzt werden. Die Wirksamkeit von Ustekinumab in der Erhaltungstherapie wurde in den UNIFI-Studien untersucht [358]. Bei den Patienten, die in der Induktionsphase auf die Therapie mit Ustekinumab ansprachen und in die Erhaltungstherapie eingeschlossen wurden, konnte in Woche 52 (Woche 44 der Therapiephase), bei den Patienten, die alle 12 Wochen oder alle 8 Wochen 90mg Ustekinumab s. c. erhalten hatten, häufiger eine klinische Remission gezeigt werden als bei den Placebopatienten (38,4 % bzw. 43,8 % vs. 24,0 %; $p = 0,002$ bzw. $p < 0,001$). In beiden Ustekinumab-Gruppen waren die Ergebnisse hinsichtlich der sekundären Endpunkte (klinisches Ansprechen, endoskopische Heilung, kortikosteroidfreie klinische Remission und gesundheitsbezogene Lebensqualitätswerte) signifikant besser als in der Placebogruppe. Maligne Tumoren wurden in UNIFI bei 7 Patienten in der Ustekinumab- Gruppe festgestellt (davon 3 Patienten mit „Nicht-Melanom“- Hautkrebs) und nur bei einem Patienten in der Placebogruppe. Diese potenzielle Assoziation muss weiter beobachtet werden. Mutmaßlich opportunistische Infektionen wurden bei 4 Patienten in der Ustekinumab-Gruppe festgestellt. Auch diese potenzielle Nebenwirkung, die sich in der bisherigen klinischen Anwendung bei Patienten mit Morbus Crohn nicht gezeigt hat, muss bei CU weiter beobachtet werden.

Colitis ulcerosa mit steroidabhängigem Verlauf

EMPFEHLUNG 3.30 (MODIFIZIERT 2019 UND 2020)

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

Empfehlungsgrad B, starker Konsens

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

Colitis ulcerosa mit nicht ausreichendem Ansprechen auf eine Therapie mit Thiopurinen

EMPFEHLUNG 3.31 (MODIFIZIERT 2019 UND 2020)

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

Empfehlungsgrad B, Konsens

Hintergrundinformation: Nach Ausschluss infektiöser Komplikationen sollte bei Versagen einer immunsuppressiven Therapie eine Behandlung mit Biologika erfolgen, sofern diesbezüglich keine Kontraindikationen vorliegen. Grundsätzlich kann eine Therapie mit Integrin-Antikörpern auch schon vor einem Einsatz mit TNF-Antikörpern erfolgen. Infliximab,

Adalimumab, Golimumab und Vedolizumab wurden sämtlich in Studien zur Behandlung der CU bei Patienten, die refraktär auf Thiopurine sind, untersucht. (...)

Es liegen nur wenige Daten zur Wirkung eines zweiten TNF-Antikörpers nach Versagen einer Anti-TNF-Therapie vor. Bezüglich Vedolizumab wurden bei der GEMINI-1-Studie 48 % der Patienten mit vorangegangenem Versagen einer Anti-TNF-Therapie eingeschlossen. In Subanalysen gab es keine signifikanten Unterschiede dieser Subgruppe zur gesamten Studienpopulation, was nahelegt, dass Patienten mit vorangegangenem anti-TNF-Versagen ein ähnliches Outcome haben wie anti-TNF-naive Patienten. In die OCTAVE-1- und die OCTAVE-2-Studie zur Wirksamkeit von Tofacitinib bei CU wurden Patienten mit vorangegangenem Therapieversagen auf Azathioprin eingeschlossen. Ca. 70 % der Patienten in allen OCTAVE-Studien zeigten ein Therapieversagen auf Azathioprin. Die Ergebnisse der OCTAVE-Studien und mögliche Sicherheitsaspekte werden unter den Empfehlungen 3.27 und 3.29 detaillierter diskutiert. Damit stellt Tofacitinib eine Option für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer CU dar, die refraktär auf eine Therapie mit Thiopurinen sind. Da keine vergleichenden Studiendaten vorliegen, kann keine Rangfolge der Therapieoptionen nach Versagen einer Thiopurintherapie empfohlen werden. Ustekinumab wurde in den UNIFI-Studien auch bei etwa einem Drittel der Patienten mit Therapieversagen unter einer Therapie mit Thiopurinen untersucht [358]. Diese Daten sind in der analysierten Gesamtpopulation enthalten. Wirksamkeitsdaten innerhalb dieser Patientensubpopulation liegen nicht vor. Die Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ustekinumab werden unter den Empfehlungen 3.26–3.29 ausführlich diskutiert. Neben einigen Fallserien, die den Einsatz von Tacrolimus bei CU unterstützen [250, 421], gibt es keine kontrollierten klinischen Studien zu dieser Therapie bei Patienten mit Versagen einer immunsuppressiven Therapie. Mit den Patienten sollten die Vorzüge und Risiken einer kombinierten immunsuppressiven Therapie auch im Vergleich zur Option einer operativen Therapie kritisch besprochen werden.

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

EMPFEHLUNG 3.32 (MODIFIZIERT 2019 UND 2020)

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

Starker Konsens

Hintergrundinformation: Bei der Frage, welche Therapieoptionen bei einem Therapieversagen auf TNF-Antikörper zur Verfügung stehen, ist die Differenzierung zwischen primärem Nichtansprechen oder einem sekundären Therapieversagen von klinischer Bedeutung. Grundsätzlich sollte auch bei primärem Therapieversagen eines TNF-Antagonisten die Möglichkeit einer Therapieintensivierung durch Dosiserhöhung in Betracht gezogen werden. Insbesondere bei endoskopisch starker Entzündung kann durch den sogenannten „fecal loss“ applizierter Antikörper über den Darm verloren gehen und eine Dosiserhöhung notwendig sein [390]. Bei einem primären Therapieversagen hängt die Wahl der weiteren Therapie ansonsten entscheidend von dem Remissionsdruck ab. Bei hoher Krankheitsaktivität würde eher die Entscheidung zugunsten des Einsatzes eines Calcineurininhibitors fallen, da dann eine rasche Remissionsinduktion zu erwarten ist. Bei geringgradiger Entzündungsaktivität mit geringerem Remissionsdruck kann auch der Einsatz von Vedolizumab in Erwägung gezogen werden. Der Wechsel von einem TNF-Antikörper auf einen anderen TNF-Antikörper ist bei primärem Therapieversagen nur mit einer geringen Aussicht auf Erfolg in etwa 30 % der Fälle verbunden [422], sodass dazu nicht geraten werden kann. Anders stellt sich die Situation bei sekundärem Therapieversagen dar. In der ULTRA-2-Studie wurde der co-primäre Endpunkt einer klinischen Remission an Woche 16 in der Subgruppe von Patienten mit anti-TNF-Versagen im Vorfeld nicht erreicht; der weitere klinische co-primäre Endpunkt einer klinischen Remission an Woche 52 wurde erreicht (10,2 % unter Adalimumab vs. 3,0 % unter Placebo, $p = 0,039$). Der Unterschied war bei diesem und anderen Endpunkten geringer als bei anti-TNF-naiven Patienten. Der sekundäre Endpunkt einer steroidfreien Remission an Woche 52 unter den Patienten, die zur Baseline unter Steroiden standen, wurde unter den anti-TNF-Versagern nicht

erreicht. In einer Metaanalyse wurden 8 Studien, in denen das Ansprechen auf eine Zweitlinientherapie mit einem TNF-Antikörper nach sekundärem Versagen einer primären TNF-Antikörper-Therapie untersucht wurde, ausgewertet. In allen Studien wurde von Infliximab auf Adalimumab gewechselt; die Ansprechraten lagen zwischen 23 % und 92 %, die Remissionsraten zwischen 0 % und 50 % [422]. Wenngleich die Studien sehr heterogen sind und keine gepoolte Datenanalyse erlauben, rechtfertigt die derzeitige Datenlage doch einen versuchsweisen Wechsel von einem auf einen zweiten Antikörper. In der GEMINI-1-Studie, in der 48 % der Patienten anti-TNF-Versager waren, war die Remissionsrate unabhängig von einer vorangegangenen Therapie mit TNF-Antikörpern [412]. In einer deutschen Kohortenstudie waren 25 % der Patienten mit Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn nach 14 Wochen in klinischer Remission [423]. Daten zur Wirkung von TNF-Antikörpern nach primärem Therapieversagen von Vedolizumab liegen derzeit nicht vor. In die OCTAVE-1- und die OCTAVE-2-Studie zur Wirksamkeit von Tofacitinib bei CU wurden Patienten mit vorangegangenen Therapieversagen auf TNF-Antikörper eingeschlossen. Ca. 50 % der Patienten in den OCTAVE-Studien zeigten ein Therapieversagen auf TNF-Antikörper. [424]. Die Studiendaten zu Tofacitinib einschließlich der Sicherheitsaspekte werden unter den Empfehlungen 3.27 und 3.29 genauer diskutiert. Basierend auf den Ergebnissen der OCTAVE-Studien stellt Tofacitinib eine Therapieoption bei Patienten mit einem Versagen auf einen TNF-Antikörper dar. Eine generelle Priorisierung bezüglich der Wahl der geeigneten Therapie bei Versagen einer TNF-Antikörper-Therapie kann aufgrund fehlender Vergleichsstudien nicht gegeben werden. In die UNIFI-Studien wurden etwa 50 % Therapieversager gegenüber Biologika (ca. 33 % gegenüber TNF-Antikörpern) eingeschlossen [358]. Diese Daten sind in der analysierten Gesamtpopulation enthalten. Wirksamkeitsdaten innerhalb dieser Patientensubpopulation belegen, dass auch bei der Gruppe der Patienten mit Biologika-Versagen eine signifikante Wirksamkeit gegenüber Placebo sowohl für die Induktionstherapie als auch für die Erhaltungstherapie vorlag, wenngleich die Wirksamkeit geringer war im Vergleich zur Biologika-naiven Gruppe. Randomisierte Vergleichsstudien, die uns einen Hinweis geben, welche Biologika oder JAK-Inhibitoren in dieser Patientengruppe besonders wirkungsvoll sind, gibt es bisher nicht. Eine Rangfolge kann daher nicht vorgeschlagen werden. Kriterien für eine individuelle Priorisierung werden unter der Empfehlung 3.30 diskutiert. Da es sich bei den Patienten mit primärem oder sekundärem Therapieversagen auf einen TNF-Antikörper grundsätzlich um eine sehr kranke und häufig „austherapierte“ Patientenpopulation handelt, sollte in dieser Situation die Möglichkeit einer Proktokolektomie immer mit in Erwägung gezogen und mit den Patienten diskutiert werden.

Remissionserhaltung bei kompliziertem Verlauf einer Colitis ulcerosa

EMPFEHLUNG 3.33

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

Empfehlungsgrad B, starker Konsens

EMPFEHLUNG 3.34 (MODIFIZIERT 2019 UND 2020)

Bei Patienten, die auf eine remissionsinduzierende Therapie mit TNF-Antikörpern ansprechen, sollte eine remissionserhaltende Therapie mit TNF-Antikörpern mit oder ohne Thiopurine fortgesetzt werden.

Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A

Bei Patienten, die auf eine Induktionstherapie mit Vedolizumab ansprechen, sollte eine Remissionserhaltung mit Vedolizumab fortgesetzt werden.

Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A

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

Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B

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

Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

EMPFEHLUNG 3.35

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

Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Hintergrundinformation: Bisher liegen keine ausreichenden Studiendaten vor, die einen Einsatz von Methotrexat oder Tacrolimus zur Remissionserhaltung nahelegen würden.

EMPFEHLUNG 3.36 (MODIFIZIERT 2019 UND 2020)

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

Expertenkonsens, starker Konsens

Hintergrundinformation: Zu keiner der genannten Substanzen liegen ausreichend Daten vor, um die optimale Therapiedauer oder die optimalen Voraussetzungen, die Therapie zu beenden, abzuschätzen. Über die Dauer der remissionserhaltenden Therapie sollte daher im Einzelfall entschieden werden.



EMPFEHLUNG 3.37

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

Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens

Unter einer Therapie mit Calcineurininhibitoren sollen regelmäßig Spiegelbestimmungen durchgeführt werden.

Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens

Operative Verfahren

EMPFEHLUNG 5.1.1

Als Standardoperation sollte eine restaurative Proktokolektomie durchgeführt werden.

Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Hintergrundinformation: Die restaurative Proktokolektomie hat sich in den letzten 35 Jahren als Standardoperation zur Behandlung der therapierefraktären Colitis ulcerosa oder bei maligner Entartung im Rahmen der Erkrankung etabliert. Die ileoanale Pouchoperation erzielt für den Patienten eine bestmögliche Lebensqualität mit durchschnittlich 5–6 Stuhlgängen pro Tag und dem Erhalt der Kontinenz in über 90 % der Patienten [572, 573].

EMPFEHLUNG 5.1.2

Die restaurative Proktokolektomie sollte in der Regel mit protektivem Ileostoma erfolgen, eine einzeitige Operation sollte nur in selektionierten Einzelfällen erfolgen.

Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

EMPFEHLUNG 5.1.3

Der J-Pouch sollte die Pouchkonstruktion der Wahl sein, da er am einfachsten anzulegen ist und im Langzeitverlauf eine vergleichbare Funktion aufweist wie andere Konstruktionen.

Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

EMPFEHLUNG 5.1.4

Die freie oder gedeckte Perforation sollte als Notfallindikation operiert werden.

Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

EMPFEHLUNG 5.1.6

Patienten mit einem medikamentös therapierefraktären fulminanten Schub sollten dringlich operiert werden.
Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

EMPFEHLUNG 5.1.7

Bei trotz Einsatzes von Immunsuppressiva und/oder Biologika therapierefraktärem Verlauf sollte operiert werden.
Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Hintergrundinformation: Nach Versagen einer intensivierten, konservativen Therapie (Immunsuppressiva und/oder Biologika) ist die chirurgische Entfernung des Kolons indiziert. Die Operation kann je nach Dauer und Intensität der Vormedikation und der klinischen Symptomatik drei- oder zweizeitig erfolgen. Bei therapierefraktärem Verlauf sollte frühzeitig eine interdisziplinäre Betreuung durch einen Gastroenterologen und Chirurgen erfolgen. Insgesamt ist die Definition eines therapierefraktären Verlaufs in der klinischen Realität variabel, was häufig dazu führt, dass Patienten erst zu spät ernsthaft die Option einer Operation als Alternative zu einer weiteren Intensivierung der medikamentösen Therapie empfohlen bekommen. Bei schwerem Verlauf führt eine protrahierte Therapie aber zu einer Erhöhung der Morbidität [590]. Daher sollte ein Festhalten an einer intensivierten konservativen Therapie zeitlich limitiert bleiben.

EMPFEHLUNG 5.1.8

Eine elektive Operation kann bei Patientenwunsch erfolgen. Dabei sind die Risiken der konservativen Behandlungsstrategien gegen die Risiken einer Operation abzuwägen.
Evidenzgrad 4, Empfehlungsstärke 0, starker Konsens

EMPFEHLUNG 5.1.19

Das kontinente Ileostoma nach Kock kann als mögliche Alternative für besondere Fälle angeboten werden.
Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens
Es sollte in dafür spezialisierten Zentren durchgeführt werden.
Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Hintergrundinformation: Das kontinente Ileostoma nach Kock ist ein technisch komplexes Operationsverfahren mit hoher Komplikationsrate hinsichtlich Funktion und hoher Revisionsrate. Durch das kontinente Ileostoma nach Kock kann die Lebensqualität der Patienten im Vergleich zu einem herkömmlichen, nicht kontinenten Ileostoma gesteigert und das Körperempfinden verbessert werden [629–631]. Bei Pouchversagen kann, bei ausgeprägtem Wunsch des Patienten, eine Umwandlung in ein kontinentes Ileostoma nach Kock erfolgen [632].

Referenzen aus Leitlinien

- [84] Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. Br Med J 1955; 2: 1041–1048
- [250] Benson A, Barrett T, Sparberg M et al. Efficacy and safety of tacrolimus in refractory ulcerative colitis and Crohn's disease: a single-center experience. Inflamm Bowel Dis 2008; 14: 7–12
- [313] Baron JH, Connell AM, Kanaghinis TG et al. Out-patient treatment of ulcerative colitis. Comparison between three doses of oral prednisone. BrMed J 1962; 2: 441–443
- [314] Lennard-Jones JE, Longmore AJ, Newell AC et al. An assessment of prednisone, salazopyrin, and topical hydrocortisone hemisuccinate used as out-patient treatment for ulcerative colitis. Gut 1960; 1: 217– 222

- [315] Truelove SC, Jewell DP. Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet* 1974; 1: 1067–1070
- [316] Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; preliminary report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1954; 2: 375–378
- [317] Truelove SC, Witts LJ. Cortisone and corticotrophin in ulcerative colitis. *Br Med J* 1959; 1: 387–394
- [318] Rosenberg W, Ireland A, Jewell DP. High-dose methylprednisolone in the treatment of active ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12: 40–41
- [319] Bartels SA, Gardenbroek TJ, Bos L et al. Prolonged preoperative hospital stay is a risk factor for complications after emergency colectomy for severe colitis. *Colorectal Dis* 2013; 15: 1392–1398
- [320] Bernstein CN, Ng SC, Lakatos PL et al. A review of mortality and surgery in ulcerative colitis: milestones of the seriousness of the disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 2001–2010
- [321] Randall J, Singh B, Warren BF et al. Delayed surgery for acute severe colitis is associated with increased risk of postoperative complications. *Br J Surg* 2010; 97: 404–409
- [322] Roberts SE, Williams JG, Yeates D et al. Mortality in patients with and without colectomy admitted to hospital for ulcerative colitis and Crohn’s disease: record linkage studies. *BMJ* 2007; 335: 1033
- [350] Lindgren SC, Flood LM, Kilander AF et al. Early predictors of glucocorticosteroid treatment failure in severe and moderately severe attacks of ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 831–835
- [351] Lloa J, Naves JE, Ruiz-Cerulla A et al. Intravenous corticosteroids in moderately active ulcerative colitis refractory to oral corticosteroids. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 1523–1528
- [352] Rutgeerts P, SandbornWJ, Feagan BG et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462–2476
- [353] SandbornWJ, van Assche G, ReinischW et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012; 142: 257–265 e1–e3
- [354] Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 85–95; quiz e14–e15
- [355] Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 96–109 e1
- [356] Sandborn WJ, Su C, Sands BE et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *New England Journal of Medicine* 2017; 376: 1723–1736
- [358] Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2019; 381: 1201–1214
- [368] Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994; 330: 1841–1845
- [375] Moskovitz DN, Van Assche G, Maenhout B et al. Incidence of colectomy during long-term follow-up after cyclosporine-induced remission of severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 760–765
- [377] Walch A, Meshkat M, Vogelsang H et al. Long-term outcome in patients with ulcerative colitis treated with intravenous cyclosporine A is determined by previous exposure to thiopurines. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 398–404
- [390] Brandse JF, van den Brink GR, Wildenberg ME et al. Loss of Infliximab Into Feces Is Associated With Lack of Response to Therapy in Patients With Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2015; 149: 350–355 e2
- [403] Carbonnel F, Boruchowicz A, Duclos B et al. Intravenous cyclosporine in attacks of ulcerative colitis: short-term and long-term responses. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 2471–2476
- [404] Actis GC, Fadda M, David E et al. Colectomy rate in steroid-refractory colitis initially responsive to cyclosporin: a long-term retrospective cohort study. *BMC Gastroenterol* 2007; 7: 13
- [405] Szanto K, Molnar T, Farkas K. New promising combo therapy in inflammatory bowel diseases refractory to anti-TNF agents: cyclosporine plus vedolizumab. *J Crohns Colitis* 2018; 12: 629
- [406] Sandborn WJ, Panes J, D’Haens GR et al. Safety of Tofacitinib for Treatment of Ulcerative Colitis, Based on 4.4 Years of Data From Global Clinical Trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 1541–1550
- [412] Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013; 369: 699–710
- [421] Yamamoto S, Nakase H, Mikami S et al. Long-term effect of tacrolimus therapy in patients with refractory ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 589–597
- [422] Gisbert JP, Marin AC, McNicholl AG et al. Systematic review with metaanalysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 613–623
- [423] Baumgart DC, Bokemeyer B, Drabik A et al. Vedolizumab induction therapy for inflammatory bowel disease in clinical practice – a nationwide consecutive German cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 1090–1102

- [424] Sandborn WS, D’Haens G. Efficacy and safety of oral tofacitinib as induction therapy in patients with moderate to severe ulcerative colitis: results from two phase 3 randomized controlled trials. *Gastroenterology* 2016; 150 (4): S157
- [572] Lichtenstein GR, Cohen R, Yamashita B et al. Quality of life after proctocolectomy with ileoanal anastomosis for patients with ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 669–677
- [573] Heuschen UA, Heuschen G, Rudek B et al. [Long-term quality of life after continence-preserving proctocolectomy for ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis]. *Chirurg* 1998; 69: 1052–1058
- [590] Kimura H, Kunisaki R, Tatsumi K et al. Prolonged Medical Therapy Increases the Risk of Surgical Complications in Patients with Severe Ulcerative Colitis. *Dig Surg* 2016; 33: 182–189
- [629] Nessar G, Fazio VW, Tekkis P et al. Long-term outcome and quality of life after continent ileostomy. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 336–344 [630] Berndtsson I, Lindholm E, Ekman I. Thirty years of experience living with a continent ileostomy: bad restrooms—not my reservoir—decide my life. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2005; 32: 321–326; quiz 327–328
- [631] Litle VR, Barbour S, Schrock TR et al. The continent ileostomy: longterm durability and patient satisfaction. *J Gastrointest Surg* 1999; 3: 625–632
- [632] Lian L, Fazio VW, Remzi FH et al. Outcomes for patients undergoing continent ileostomy after a failed ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 1409–1414; discussion 4414–4416

NICE, 2019 [12].

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Ulcerative colitis Management in adults, children and young people.

Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- May 2019: This guideline is an update of NICE guideline CG166 (published June 2013) and replaces it.
 - We have reviewed the evidence on inducing remission for people with mild-to-moderate ulcerative colitis. These recommendations are marked [2019].
 - Recommendations marked [2008] or [2013] last had an evidence review in 2008 or 2013. In some cases minor changes have been made to the wording to bring the language and style up to date, without changing the meaning.

LoE/GoR

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

Recommendations

Treating mild-to-moderate ulcerative colitis

Extensive disease

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

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

For guidance on biologics and Janus kinase inhibitors for treating moderately to severely active ulcerative colitis, see the NICE technology appraisal guidance on:

- infliximab, adalimumab and golimumab for moderately to severely active ulcerative colitis [10]
 - Infliximab, adalimumab and golimumab are recommended, within their marketing authorisations, as options for treating moderately to severely active ulcerative colitis in adults whose disease has responded inadequately to conventional therapy including corticosteroids and mercaptopurine or azathioprine, or who cannot tolerate, or have medical contraindications for, such therapies.
 - The choice of treatment between infliximab, adalimumab or golimumab should be made on an individual basis after discussion between the responsible clinician and the patient about the advantages and disadvantages of the treatments available. This should take into consideration therapeutic need and whether or not the patient is likely to adhere to treatment. If more than 1 treatment is suitable, the least expensive should be chosen (taking into account administration costs, dosage and price per dose).
 - Infliximab is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating severely active ulcerative colitis in children and young people aged 6–17 years whose disease has responded inadequately to conventional therapy including corticosteroids and mercaptopurine or azathioprine, or who cannot tolerate, or have medical contraindications for, such therapies.
 - Infliximab, adalimumab or golimumab should be given as a planned course of treatment until treatment fails (including the need for surgery) or until 12 months after starting treatment, whichever is shorter. Specialists should then discuss the risks and benefits of continued treatment with the patient, and their parent or carer if appropriate:
 - They should continue treatment only if there is clear evidence of response as determined by clinical symptoms, biological markers and investigation, including endoscopy if necessary. People who continue treatment should be reassessed at least every 12 months to determine whether ongoing treatment is still clinically appropriate.
 - They should consider a trial withdrawal from treatment for all patients who are in stable clinical remission. People whose disease relapses after treatment is stopped should have the option to start treatment again.

- vedolizumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis [13]
 - Vedolizumab is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating moderately to severely active ulcerative colitis in adults only if the company provides vedolizumab with the discount agreed in the patient access scheme.
 - Vedolizumab should be given until it stops working or surgery is needed. At 12 months after the start of treatment, people should be reassessed to see whether treatment should continue. Treatment should only continue if there is clear evidence of ongoing clinical benefit. For people in complete remission at 12 months, consider stopping vedolizumab, resuming treatment if there is a relapse. People who continue vedolizumab should be reassessed at least every 12 months to see whether continued treatment is justified.
- tofacitinib for moderately to severely active ulcerative colitis [11]
 - Tofacitinib is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating moderately to severely active ulcerative colitis in adults when conventional therapy or a biological agent cannot be tolerated or the disease has responded inadequately or lost response to treatment. It is recommended only if the company provides tofacitinib with the discount agreed in the commercial arrangement.

Treating acute severe ulcerative colitis: all extents of disease

The multidisciplinary team

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

Step 1 therapy

- For people admitted to hospital with acute severe ulcerative colitis (either a first presentation or an inflammatory exacerbation):
 - offer intravenous corticosteroids to induce remission and
 - assess the likelihood that the person will need surgery. [2013]
- Consider intravenous ciclosporin or surgery for people:
 - who cannot tolerate or who decline intravenous corticosteroids or
 - for whom treatment with intravenous corticosteroids is contraindicated.

Take into account the person's preferences when choosing treatment. [2013]

Step 2 therapy

- Consider adding intravenous ciclosporin to intravenous corticosteroids or consider surgery for people:
 - who have little or no improvement within 72 hours of starting intravenous corticosteroids or
 - whose symptoms worsen at any time despite corticosteroid treatment.

Take into account the person's preferences when choosing treatment. [2013]

- Infliximab is recommended as an option for the treatment of acute exacerbations of severely active ulcerative colitis only in patients in whom ciclosporin is contraindicated or clinically inappropriate, based on a careful assessment of the risks and benefits of treatment in the individual patient. [2008]
- In people who do not meet the criterion above, infliximab should only be used for the treatment of acute exacerbations of severely active ulcerative colitis in clinical trials. [2008]

Maintaining remission in people with ulcerative colitis

All extents of disease

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

Lamb CA et al., 2019 [9].

British Society of Gastroenterology (BSG)

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

Fragestellung

Management of inflammatory bowel disease in adults over 16 years.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE/GoR

- GRADE

Recommendations for UC

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

Gionchetti P et al., 2017 [7].

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

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

Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE/GoR

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

Recommendations

3.1.1. Severe ulcerative colitis

Statement 4

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

Statement 5

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

Statement 6

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

(...)

3.1.2.2. Extensive ulcerative colitis.

Statement 8

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

- Remission: maintenance with immunosuppressive therapies



3.2.1. Azathioprine and mercaptopurine

Statement 9

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

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

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

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

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

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

3.2.2. Methotrexate

Statement 10

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

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2021) am 10.11.2021

#	Suchfrage
1	[mh "Colitis, Ulcerative"]
2	[mh "Inflammatory Bowel Diseases"[mj]]
3	colitis:ti,ab,kw NEAR/3 (ulcerosa OR ulcerative):ti,ab,kw
4	(inflammatory NEXT bowel NEXT disease*):ti,ab,kw
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Nov 2016 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 10.11.2021

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	colitis, ulcerative/therapy[mh]
2	"inflammatory bowel diseases/therapy"[mh:noexp]
3	"inflammatory bowel diseases/drug therapy"[mh:noexp]
4	(ulcerative colitis[tiab]) OR (colitis ulcerosa[tiab])
5	(inflammatory bowel disease[ti]) OR (inflammatory bowel diseases[ti])
6	((#4 OR #5) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
7	#1 OR #2 OR #3 OR #6
8	((#7) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta] OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw]

#	Suchfrage
	OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))))
9	(#8) AND ("2016/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 10.11.2021

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	colitis, ulcerative[mh]
2	inflammatory bowel disease[mh:noexp]
3	(ulcerative colitis[tiab]) OR (colitis ulcerosa[tiab])
4	(inflammatory bowel disease[ti]) OR (inflammatory bowel diseases[ti])
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
7	(#6) AND ("2016/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am TT.MM.20JJ

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Bonovas S, Lytras T, Nikolopoulos G, Peyrin-Biroulet L, Danese S.** Systematic review with network meta-analysis: comparative assessment of tofacitinib and biological therapies for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47(4):454-465.
2. **Bonovas S, Nikolopoulos GK, Lytras T, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Danese S.** Comparative safety of systemic and low-bioavailability steroids in inflammatory bowel disease: systematic review and network meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84(2):239-251.
3. **Choy MC, Seah D, Faleck DM, Shah SC, Chao CY, An YK, et al.** Systematic review and meta-analysis: optimal salvage therapy in acute severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2019;25(7):1169-1186.
4. **Damiao A, de Azevedo MFC, Carlos AS, Wada MY, Silva TVM, Feitosa FC.** Conventional therapy for moderate to severe inflammatory bowel disease: a systematic literature review. *World J Gastroenterol* 2019;25(9):1142-1157.
5. **Davies SC, Hussein IM, Nguyen TM, Parker CE, Khanna R, Jairath V.** Oral Janus kinase inhibitors for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2020(1):Cd012381. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012381.pub2>.
6. **Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, Siddique SM, Falck-Ytter Y, Singh S, et al.** AGA Clinical practice guidelines on the management of moderate to severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2020;158(5):1450-1461.
7. **Gionchetti P, Rizzello F, Annese V, Armuzzi A, Biancone L, Castiglione F, et al.** Use of corticosteroids and immunosuppressive drugs in inflammatory bowel disease: clinical practice guidelines of the Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease. *Dig Liver Dis* 2017;49(6):604-617.
8. **Kucharzik T, Dignass AU, Atreja A, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K, et al.** Colitis ulcerosa - Living Guideline; S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) [online]. AWMF-Registernummer 021-009LG. 04.2021. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2020. [Zugriff: 12.11.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-009LGI_S3_Colitis-ulcerosa-Living-Guideline_2021-04.pdf.
9. **Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al.** British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2019;68(Suppl 3):s1-s106.
10. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Infliximab, adalimumab and golimumab, for treating moderately to severely active ulcerative colitis after the failure of conventional therapy [online]. London (GBR): NICE; 2015. [Zugriff: 18.11.2020]. (Technology appraisal guidance; Band 329). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta329/chapter/1-Guidance>.
11. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Tofacitinib for moderately to severely active ulcerative colitis [online]. London (GBR): NICE; 2018. [Zugriff: 18.11.2020]. (Technology appraisal guidance; Band 547). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta547/chapter/1-Recommendations>.

12. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Ulcerative colitis: management [online]. London (GBR): NICE; 2019. [Zugriff: 12.11.2021]. (NICE guideline; Band NG130). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng130>.
13. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Vedolizumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis [online]. London (GBR): NICE; 2015. [Zugriff: 18.11.2020]. (Technology appraisal guidance; Band 342). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta342/chapter/1-Guidance>.
14. **Paschos P, Katsoula A, Giouleme O, Sarigianni M, Liakos A, Athanasiadou E, et al.** Tofacitinib for induction of remission in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol* 2018;31(5):572-582.
15. **Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al.** ECCO guidelines on therapeutics in ulcerative colitis: medical treatment. *J Crohns Colitis* 2021.
16. **Singh S, Allegretti JR, Siddique SM, Terdiman JP.** AGA technical review on the management of moderate to severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2020;158(5):1465-1496 e1417.
17. **Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, Murad MH.** Systematic review with network meta-analysis: first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47(2):162-175.
18. **Singh S, Murad MH, Fumery M, Dulai PS, Sandborn WJ.** First- and second-line pharmacotherapies for patients with moderate to severely active ulcerative colitis: an updated network meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18(10):2179-2191 e2176.
19. **Spinelli A, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al.** ECCO guidelines on therapeutics in ulcerative colitis: surgical treatment. *J Crohns Colitis* 2021.
20. **Taneja V, El-Dallal M, Haq Z, Tripathi K, Systrom HK, Wang LF, et al.** Effectiveness and safety of tofacitinib for ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2021.
21. **Van Leeuwen P, Dignaß A, Kucharzik T, Jansen PL.** Colitis ulcerosa; Leitlinienreport der aktualisierte S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) - Living Guideline [online]. AWMF-Registernummer 021-009LG. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2020. [Zugriff: 12.11.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-009m_S3_Colitis-ulcerosa-Living-Guideline_2021-01.pdf.

[A] Rethlefsen M, Kirtley S, Waffenschmidt S, Aula AP, Moher D, Page MJ, et al. PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *BMC* 2021; 10:39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>

[B] McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C. PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-6. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>