

# Mündliche Anhörung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

gemäß § 35a Absatz 3 Satz 2 SGB V

**hier: Wirkstoff 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



**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 Nutzen-dossier-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 Sympto-

matik, 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 tat-

sächlich 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 Per-

sistence 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- $\alpha$ -Inhibitoren. Ist da die Erfahrung, dass es Sinn macht, nach Versagen auf einen TNF- $\alpha$ -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 Studienpro-

gramm 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 Zeit-

punkt 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 dreiarmlige 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

tende, 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