

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Upadacitinib (RINVOQ®)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 24.08.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	28
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	31
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	33

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs der Studien U-ACHIEVE, U-ACCOMPLISH und UNIFI und daraus resultierender Zusatznutzen.....	17
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-9: Zusammenfassung der positiven und negativen Effekte von Upadacitinib gegenüber Ustekinumab aus einem indirekten Vergleich nach Bucher.....	26
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	31
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	32

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALC	Absolute Lymphozytenzahl (Absolute Lymphocyte Count)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count)
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
BIO-IR	Intoleranz oder unzureichendes Ansprechen auf eine vorherige biologische Therapie (Biologic-Inadequate Response)
CU	Colitis ulcerosa
CYP	Cytochrom P450
DMARD	Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug)
EQ-5D	EuroQol-5 dimensions
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Hb	Hämoglobin
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
ICD-10-GM	Internationale Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme mit den deutschen Modifikationen (International Classification of Diseases – German Modification)
i.v.	Intravenös
JAK	Januskinase
k. A.	Keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
LE	Lungenembolie
MCS	Mental Health Component Summary Score
PCS	Physical Health Component Summary Score
PZN	Pharmazentralnummer
RR	Relatives Risiko
s.c.	Subkutan
SF-36	Short Form – 36

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TB	Tuberkulose
TNF	Tumornekrosefaktor
TVT	Tiefe Venenthrombose
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Anschrift:	Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Anschrift:	Knollstraße 67061 Ludwigshafen am Rhein

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Upadacitinib
Handelsname:	RINVOQ® 15 mg Retardtabletten RINVOQ® 30 mg Retardtabletten RINVOQ® 45 mg Retardtabletten
ATC-Code:	L04AA44
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	43388
Pharmazentralnummer (PZN)	15620317 15620369 17397645 17397705 17903120
ICD-10-GM-Code	K51.- Colitis ulcerosa (K51.0, K51.2, K51.3, K51.4, K51.5, K51.8, K51.9)
Alpha-ID	1 I115935 K51.0 Backwash-Ileitis 1 I5655 K51.0 Chronische Enterocolitis ulcerosa 1 I5658 K51.0 Chronische Ileocolitis ulcerosa 1 I115712 K51.0 Chronische ulzeröse Pankolitis 1 I5654 K51.0 Enterocolitis ulcerosa 1 I5657 K51.0 Ileocolitis ulcerosa 1 I115936 K51.0 Subtotale ulzeröse chronische Kolitis 1 I5653 K51.0 Ulzeröse Enterokolitis 1 I5656 K51.0 Ulzeröse Ileokolitis 1 I5661 K51.2 Chronische Proktitis ulcerosa 1 I5660 K51.2 Proktitis ulcerosa

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<p>1 I5659 K51.2 Ulzeröse Proktitis</p> <p>1 I5664 K51.3 Chronische Rectosigmoiditis ulcerosa</p> <p>1 I79220 K51.3 Chronische ulzeröse Proktosigmoiditis</p> <p>1 I21559 K51.3 Idiopathische Proktokolitis</p> <p>1 I21557 K51.3 Proktokolitis</p> <p>1 I5663 K51.3 Rectosigmoiditis ulcerosa</p> <p>1 I21558 K51.3 Rektokolitis</p> <p>1 I5666 K51.3 Schleimhautproktokolitis</p> <p>1 I5662 K51.3 Ulzeröse Rektosigmoiditis</p> <p>1 I74949 K51.4 Colitis polyposa</p> <p>1 I115704 K51.4 Entzündeter Kolonpolyp</p> <p>1 I115937 K51.4 Inflammatorische Polypen des Kolons</p> <p>1 I5665 K51.4 Pseudopolyposis coli</p> <p>1 I115939 K51.5 Hemikolitis, links</p> <p>1 I115938 K51.5 Linksseitige Kolitis</p> <p>1 I26048 K51.9 Chronische Colitis ulcerosa</p> <p>1 I26043 K51.9 Chronische Enteritis ulcerosa</p> <p>1 I26045 K51.9 Chronische Gastroenteritis ulcerosa</p> <p>1 I70691 K51.9 Chronische ulzeröse Enteritis</p> <p>1 I26047 K51.9 Colitis chronica purulenta</p> <p>1 I26042 K51.9 Colitis ulcerosa</p> <p>1 I26044 K51.9 Enteritis ulcerosa</p> <p>1 I26046 K51.9 Gastroenteritis ulcerosa</p> <p>1 I119440 K51.9 UC Colitis ulcerosa</p>
<p>ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD-10-GM: Internationale Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme mit den deutschen Modifikationen; PZN: Pharmazentralnummer</p>	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
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.	22.07.2022	A
a: Angabe „A“ bis „Z“		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der aktiven nicht röntgenologischen axialen Spondyloarthritis bei erwachsenen Patienten mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die unzureichend auf nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben.	27.07.2022
RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen.	20.08.2021
RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. RINVOQ kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden.	22.01.2021
RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der aktiven ankylosierenden Spondylitis bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.	22.01.2021
RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. RINVOQ kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden.	16.12.2019
CRP: C-reaktives Protein; DMARD: Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; MRT: Magnetresonanztomografie; NSAR: Nicht steroidales Antirheumatikum	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Zielpopulation	
	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben	
	Population A (Fragestellung 1)	
	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	Ein TNF-Inhibitor (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Vedolizumab oder Ustekinumab
	Population B (Fragestellung 2)	
Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf ein Biologikum (TNF-Inhibitor oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen	Ein Wechsel der Therapie auf Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder einen TNF-Inhibitor (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab), jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n)	
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren. CU: Colitis ulcerosa; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; TNF: Tumornekrosefaktor		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) im vorliegenden Anwendungsgebiet Colitis ulcerosa (CU) war Gegenstand eines Beratungsgesprächs mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zum Wirkstoff Risankizumab am 31. Juli 2017 (Beratungsanforderung: 2017-B-083). Mit Schreiben vom 17. Juni 2021 (Beratungsanforderung: 2021-B-146-z) wurde die ZVT für das Anwendungsgebiet mittelschwere bis schwere aktive CU aktualisiert. Zuletzt wurde die ZVT vom G-BA in dem Beschluss zu Filgotinib am 19. Mai 2022 angepasst.

Die AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG stimmt der Festlegung der ZVT durch den G-BA zu.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

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 placebokontrolliert sind, wurde als Brückenkomparator der Placebo-Arm gewählt.

Zur Ableitung des Zusatznutzens von Upadacitinib liegt für den adjustierten indirekten Vergleich für das zu bewertende Arzneimittel die multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte 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). Bei der Studie U-ACCOMPLISH (M14-675), welche im Dossier ergänzend dargestellt wird, handelt es sich um eine abgeschlossene, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Induktionsstudie. Die Induktionsstudien werden als ergänzende Evidenz zur Rekapitulation des deutschen Versorgungskontexts und für die Ableitung des Zusatznutzens dargestellt.

Für den adjustierten indirekten Vergleich wird für die ZVT Ustekinumab die Studie UNIFI herangezogen. Hierbei handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebokontrollierte Phase-III-Studie, die die Sicherheit und Wirksamkeit von Ustekinumab in der Induktions- und Erhaltungsphase bei Patienten mit CU untersucht. Zur Beurteilung des Zusatznutzens von Upadacitinib wurden vom G-BA zwei Fragestellungen (Patienten mit oder ohne unzureichendem Ansprechen auf eine biologische Therapie: Bio-IR, Non-Bio-IR) formuliert. Im Rahmen des indirekten Vergleichs ist eine getrennte Beantwortung dieser Fragestellungen nicht möglich, da die Daten nicht für alle Endpunktdimensionen bzw. patientenrelevante Endpunkte, insbesondere nicht für die Verträglichkeit, getrennt nach Vorbehandlung vorliegen. Analysen zur Zielpopulation sind aber im Rahmen des indirekten Vergleichs adäquat, da ein gemeinsames Therapieziel zu Grunde liegt. Da Ustekinumab für beide Fragestellungen als ZVT durch den G-BA definiert wurde und sich bei einer Behandlung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

unter Upadacitinib für die Erhaltungsphase in der dargestellten, deskriptiven Subgruppenanalyse vergleichbare Ansprechraten für Bio-IR- und Non-Bio-IR-Patienten zeigen, werden beide Fragestellungen zu einer Fragestellung zusammengefasst und Ergebnisse für die Zielpopulation dargestellt.

Im vorliegenden Dossier wird jeweils, sofern nicht anders angegeben, der letzte verfügbare Analysezeitpunkt in der Induktionsphase (primär 8 Wochen nach Behandlung) bzw. in der Erhaltungsphase (primär Woche 52 in der Studie U-ACHIEVE oder Woche 44 in der Studie UNIFI) indirekt verglichen und berichtet.

Nachfolgend werden die Ergebnisse des indirekten Vergleichs von Upadacitinib gegenüber Ustekinumab für patientenrelevante Endpunkte zu den Analysezeitpunkten der Induktionsphase und der Erhaltungsphase zusammengefasst (siehe auch Tabelle 1-7).

Morbidität***Klinische Remission (Mayo Gesamtscore und Adaptierter Mayo Score)***

Bezüglich des Endpunkts klinische Remission (nach Mayo Gesamtscore und Adaptiertem Mayo Score) zeigte sich im vorliegenden indirekten Vergleich sowohl in der Induktionsphase also auch in der Erhaltungsphase ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Upadacitinib gegenüber Ustekinumab. Zum Analysezeitpunkt der Induktionsphase zeigten sich signifikante Vorteile von Upadacitinib gegenüber Ustekinumab hinsichtlich des Endpunkts klinische Remission sowohl nach Mayo Gesamtscore (relatives Risiko RR [95 %-Konfidenzintervall [KI]]; p-Wert: 3,69 [1,57; 8,68]; p = 0,0028) als auch nach Adaptiertem Mayo Score (RR [95 %-KI]; p-Wert: 2,45 [1,21; 4,95]; p = 0,0127). Diese nachhaltigen Effekte konnten auch noch zum Analysezeitpunkt der Erhaltungsphase, für beide zugelassenen Dosierungen gezeigt werden. Es ergaben sich für den Endpunkt klinische Remission sowohl nach Mayo Gesamtscore (Upadacitinib 15 mg: RR [95 %-KI]; p-Wert: 2,36 [1,30; 4,29]; p = 0,0049; Upadacitinib 30 mg: RR [95 %-KI]; p-Wert: 2,42 [1,35; 4,34]; p = 0,0029) als auch nach Adaptiertem Mayo Score (Upadacitinib 15 mg: RR [95 %-KI]; p-Wert: 2,19 [1,24; 3,87]; p = 0,0070; Upadacitinib 30 mg: RR [95 %-KI]; p-Wert: 2,48 [1,42; 4,32]; p = 0,0013) signifikante Vorteile zugunsten von Upadacitinib.

Klinisches Ansprechen (Mayo Gesamtscore)

Bezüglich des klinischen Ansprechens per Mayo Gesamtscore zeigte sich bei der Behandlung der CU im vorliegenden indirekten Vergleich sowohl in der Induktionsphase also auch in der Erhaltungsphase ein nachhaltiger statistisch signifikanter Vorteil von Upadacitinib gegenüber Ustekinumab. In der Induktionsphase ergaben sich folgende Effekte: RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,54 [1,18; 2,02]; p = 0,0016. In der Erhaltungsphase konnten die folgenden Effekte beobachtet werden: Upadacitinib 15 mg: RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,84 [1,26; 2,69]; p = 0,0017; Upadacitinib 30 mg: RR [95 %-KI]; p-Wert: 2,13 [1,48; 3,08]; p < 0,0001.

Mukosaheilung (Endoskopischer Subscore und Geboes Score)

Bezüglich des Endpunkts Mukosaheilung, definiert als endoskopischer Subscore des Mayo Gesamtscores von Null oder Eins und einem Geboes Score $\leq 3,1$ zur Bewertung des

histologischen Mukosabefunds, zeigte sich bei der Behandlung der CU im vorliegenden indirekten Vergleich sowohl in der Induktionsphase also auch in der Erhaltungsphase ein statistisch signifikanter Vorteil von Upadacitinib gegenüber Ustekinumab. Das Erfassen der Mukosaheilung per histo-endoskopischer Mukosaverbesserung wird als stringentes und geeignetes Messinstrument angesehen, um das Therapieziel der Mukosaheilung darzustellen. Bereits zum Analysezeitpunkt der Induktionsphase, zeigte der indirekte Vergleich statistisch signifikante Vorteile von Upadacitinib gegenüber Ustekinumab (RR [95 %-KI]; p-Wert: 2,65 [1,44; 4,86]; p = 0,0017). Ferner zeigte der indirekte Vergleich von Upadacitinib gegenüber Ustekinumab zum Analysezeitpunkt der Erhaltungsphase statistisch signifikante Vorteile für Upadacitinib hinsichtlich des Endpunkts Mukosaheilung (Upadacitinib 15 mg: RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,81 [1,01; 3,24]; p-Wert: = 0,0475; Upadacitinib 30 mg: RR [95 %-KI]; p-Wert: 2,17 [1,25; 3,79] 0,0063).

Stuhlfrequenz (Mayo Subscore)

Bezüglich des Endpunkts Stuhlfrequenz per Mayo Subscore zeigte sich bei der Behandlung der CU im vorliegenden indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Vorteil von Upadacitinib gegenüber Ustekinumab. Bereits in der Induktionsphase, zeigte der indirekte Vergleich statistisch signifikante Vorteile von Upadacitinib gegenüber Ustekinumab hinsichtlich des Endpunkts Stuhlfrequenz (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,86 [1,42; 2,42]; p < 0,0001). Ferner zeigte der indirekte Vergleich von Upadacitinib gegenüber Ustekinumab in beiden Dosierungen zum Analysezeitpunkt der Erhaltungsphase, statistisch signifikante Vorteile für Upadacitinib hinsichtlich des Endpunkts Stuhlfrequenz (Upadacitinib 15 mg: RR [95 %-KI]; p-Wert: 2,15 [1,48; 3,10]; p < 0,0001; Upadacitinib 30 mg: RR [95 %-KI]; p-Wert: 2,16 [1,52; 3,08]; p < 0,0001).

Rektale Blutungen (Mayo Subscore)

Bezüglich des Endpunkts rektale Blutung per Mayo Subscore zeigte sich bei der Behandlung der CU im vorliegenden indirekten Vergleich sowohl in der Induktionsphase also auch in der Erhaltungsphase ein statistisch signifikanter Vorteil von Upadacitinib gegenüber Ustekinumab. Der Mayo Subscore für rektale Blutungen erfasst die Anzahl blutiger Stuhlgänge pro Tag. Das Erfassen rektaler Blutungen per Mayo Subscore wird als stringentes und geeignetes Messinstrument angesehen, um eine Reduktion der Symptomatik der CU darzustellen. Bereits in der Induktionsphase zeigte der indirekte Vergleich statistisch signifikante Vorteile von Upadacitinib gegenüber Ustekinumab hinsichtlich des Endpunkts rektale Blutungen (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,37 [1,09; 1,73]; p = 0,0073). Ferner zeigte der indirekte Vergleich von Upadacitinib gegenüber Ustekinumab in beiden Dosierungen zum Analysezeitpunkt der Erhaltungsphase statistisch signifikante Vorteile für Upadacitinib hinsichtlich des Endpunkts rektale Blutungen (Upadacitinib 15 mg: RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,91 [1,34; 2,72]; p = 0,0004; Upadacitinib 30 mg: RR [95 %-KI]; p-Wert: 2,37 [1,68; 3,34]; p < 0,0001).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

IBDQ

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. Sowohl in der Induktionsphase (Hedges' g: 0,41 [0,20; 0,62]; $p = 0,0002$), als auch zum Analysezeitpunkt der Erhaltungsphase, zeigte sich in der Betrachtung der mittleren Veränderung des IBDQ gegenüber Baseline eine signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter beiden Upadacitinib-Dosierungen verglichen mit den entsprechenden Ustekinumab-Dosierungen (Upadacitinib 15 mg: Hedges' g: 0,38 [0,06; 0,69]; $p = 0,0195$; Upadacitinib 30 mg: Hedges' g: 0,38 [0,06; 0,70]; $p = 0,0205$).

Verbesserung des SF-36 PCS

Bezüglich des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des Short Form – 36 (SF-36) Physical Health Component Summary Score (PCS) zeigte sich bei der Behandlung der CU im vorliegenden indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Vorteil von Upadacitinib gegenüber Ustekinumab. Sowohl in der Induktionsphase (Hedges' g: 0,33 [0,12; 0,54]; $p = 0,0023$), als auch zum Analysezeitpunkt der Erhaltungsphase zeigte sich in der Betrachtung der mittleren Veränderung des SF-36 PCS gegenüber Baseline eine signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter beiden Upadacitinib-Dosierungen verglichen mit den entsprechenden Ustekinumab-Dosierungen (Upadacitinib 15 mg: Hedges' g: 0,49 [0,18; 0,81]; $p = 0,0021$; Upadacitinib 30 mg: Hedges' g: 0,33 [0,01; 0,64]; $p = 0,0432$).

Verträglichkeit

Bezüglich der Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UE), bei den schwerwiegenden UE (SUE), und bei UE die zum Therapieabbruch führten, zeigte sich bei der Behandlung der CU im vorliegenden indirekten Vergleich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied von Upadacitinib gegenüber Ustekinumab zum Analysezeitpunkt der Erhaltungsphase.

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs der Studien U-ACHIEVE, U-ACCOMPLISH und UNIFI und daraus resultierender Zusatznutzen

Endpunkt	Vergleich gegenüber Placebo Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert		Indirekter Vergleich Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Upadacitinib	Ustekinumab		
Klinische Remission (Mayo Gesamtscore)				
<i>Induktionsphase (ergänzend)</i>				Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
Anteil der Patienten mit klinischer Remission	RR: 10,74 [5,47; 21,09] $p < 0,0001$	RR: 2,91 [1,72; 4,94] $p < 0,0001$	RR: 3,69 [1,57; 8,68] $p = 0,0028$	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Vergleich gegenüber Placebo Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert		Indirekter Vergleich Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	Upadacitinib	Ustekinumab			
Erhaltungsphase					
Anteil der Patienten mit klinischer Remission (niedrigere Dosierung)	RR: 3,78 [2,28; 6,24] p < 0,0001	RR: 1,60 [1,16; 2,21] p = 0,0046	RR: 2,36 [1,30; 4,29] p = 0,0049	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen	
Anteil der Patienten mit klinischer Remission (höhere Dosierung)	RR: 4,41 [2,70; 7,22] p < 0,0001	RR: 1,82 [1,33; 2,49] p = 0,0002	RR: 2,42 [1,35; 4,34] p = 0,0029		
Klinische Remission (Adaptierter Mayo Score)					
Induktionsphase (ergänzend)					
Anteil der Patienten mit klinischer Remission	RR: 7,39 [4,42; 12,36] p < 0,0001	RR: 3,02 [1,87; 4,89] p < 0,0001	RR: 2,45 [1,21; 4,95] p = 0,0127	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen	
Erhaltungsphase					
Anteil der Patienten mit klinischer Remission (niedrigere Dosierung)	RR: 3,52 [2,20; 5,65] p < 0,0001	RR: 1,61 [1,17; 2,21] p = 0,0034	RR: 2,19 [1,24; 3,87] p = 0,0070		
Anteil der Patienten mit klinischer Remission (höhere Dosierung)	RR: 4,30 [2,72; 6,81] p < 0,0001	RR: 1,73 [1,27; 2,37] p = 0,0005	RR: 2,48 [1,42; 4,32] p = 0,0013		
Klinisches Ansprechen (Mayo Gesamtscore)					
Induktionsphase (ergänzend)					
Anteil der Patienten mit klinischem Ansprechen	RR: 3,04 [2,50; 3,70] p < 0,0001	RR: 1,97 [1,64; 2,37] p < 0,0001	RR: 1,54 [1,18; 2,02] p = 0,0016	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen	
Erhaltungsphase					
Anteil der Patienten mit klinischem Ansprechen (niedrigere Dosierung)	RR: 2,81 [2,03; 3,89] p < 0,0001	RR: 1,53 [1,26; 1,85] p < 0,0001	RR: 1,84 [1,26; 2,69] p = 0,0017		
Anteil der Patienten mit klinischem Ansprechen (höhere Dosierung)	RR: 3,40 [2,48; 4,66] p < 0,0001	RR: 1,59 [1,32; 1,93] p < 0,0001	RR: 2,13 [1,48; 3,08] p < 0,0001		
Mukosaheilung					
Induktionsphase (ergänzend)					
Anteil der Patienten mit Mukosaheilung	RR: 5,50 [3,55; 8,52] p < 0,0001	RR: 2,08 [1,36; 3,17] p = 0,0007	RR: 2,65 [1,44; 4,86] p = 0,0017	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	
Erhaltungsphase					

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Vergleich gegenüber Placebo Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert		Indirekter Vergleich Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	Upadacitinib	Ustekinumab			
Anteil der Patienten mit Mukosaheilung (niedrigere Dosierung)	RR: 2,91 [1,79; 4,73] p < 0,0001	RR: 1,61 [1,16; 2,23] p = 0,0043	RR: 1,81 [1,01; 3,24] p = 0,0475	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	
Anteil der Patienten mit Mukosaheilung (höhere Dosierung)	RR: 4,14 [2,61; 6,56] p < 0,0001	RR: 1,90 [1,39; 2,60] p < 0,0001	RR: 2,17 [1,25; 3,79] p = 0,0063		
Stuhlfrequenz					
<i>Induktionsphase (ergänzend)</i>					
Anteil der Patienten mit Stuhlfrequenz ≤ 1	RR: 2,76 [2,25; 3,38] p < 0,0001	RR: 1,49 [1,25; 1,76] p < ,0001	RR: 1,86 [1,42; 2,42] p < 0,0001	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen	
<i>Erhaltungsphase</i>					
Anteil der Patienten mit Stuhlfrequenz ≤ 1 (niedrigere Dosierung)	RR: 2,62 [1,88; 3,65] p < 0,0001	RR: 1,22 [1,04; 1,44] p = 0,0160	RR: 2,15 [1,48; 3,10] p < 0,0001		
Anteil der Patienten mit Stuhlfrequenz ≤ 1 (höhere Dosierung)	RR: 3,11 [2,26; 4,28] p < 0,0001	RR: 1,44 [1,24; 1,67] p < 0,0001	RR: 2,16 [1,52; 3,08] p < 0,0001		
Rektale Blutungen					
<i>Induktionsphase (ergänzend)</i>					
Anteil der Patienten mit rektaler Blutung = 0	RR: 2,33 [1,98; 2,74] p < 0,0001	RR: 1,70 [1,44; 2,00] p < 0,0001	RR: 1,37 [1,09; 1,73] p = 0,0073	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen	
<i>Erhaltungsphase</i>					
Anteil der Patienten mit rektaler Blutung = 0 (niedrigere Dosierung)	RR: 2,64 [1,91; 3,64] p < 0,0001	RR: 1,38 [1,19; 1,60] p < 0,0001	RR: 1,91 [1,34; 2,72] p = 0,0004		
Anteil der Patienten mit rektaler Blutung = 0 (höhere Dosierung)	RR: 3,24 [2,38; 4,42] p < 0,0001	RR: 1,37 [1,18; 1,59] p < 0,0001	RR: 2,37 [1,68; 3,34] p < 0,0001		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: IBDQ					
<i>Induktionsphase (ergänzend)</i>					
Mittlere Veränderung des IBDQ	Hedges' g: 1,01 [0,87; 1,15] p < 0,0001	Hedges' g: 0,60 [0,44; 0,76] p < 0,0001	Hedges' g: 0,41 [0,20; 0,62] p = 0,0002	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Vergleich gegenüber Placebo Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert		Indirekter Vergleich Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	Upadacitinib	Ustekinumab			
Erhaltungsphase					
Mittlere Veränderung des IBDQ (niedrigere Dosierung)	Hedges' g: 0,73 [0,50; 0,97] p < 0,0001	Hedges' g: 0,35 [0,14; 0,57] p = 0,0011	Hedges' g: 0,38 [0,06; 0,69] p = 0,0195	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	
Mittlere Veränderung des IBDQ (höhere Dosierung)	Hedges' g: 0,94 [0,71; 1,18] p < 0,0001	Hedges' g: 0,57 [0,35; 0,78] p < 0,0001	Hedges' g: 0,38 [0,06; 0,70] p = 0,0205		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: SF-36 PCS					
Induktionsphase (ergänzend)					
Mittlere Veränderung des SF-36 PCS	Hedges' g: 0,82 [0,68; 0,96] p < 0,0001	Hedges' g: 0,49 [0,34; 0,65] p < 0,0001	Hedges' g: 0,33 [0,12; 0,54] p = 0,0023	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	
Erhaltungsphase					
Mittlere Veränderung des SF-36 PCS (niedrigere Dosierung)	Hedges' g: 0,69 [0,45; 0,92] p < 0,0001	Hedges' g: 0,19 [-0,02; 0,40] p = 0,0763	Hedges' g: 0,49 [0,18; 0,81] p = 0,0021		
Mittlere Veränderung des SF-36 PCS (höhere Dosierung)	Hedges' g: 0,82 [0,58; 1,05] p < 0,0001	Hedges' g: 0,49 [0,28; 0,71] p < 0,0001	Hedges' g: 0,33 [0,01; 0,64] p = 0,0432		
Gesamtraten UE					
Induktionsphase (ergänzend)					
Alle UE	RR: 1,06 [0,95; 1,19] p = 0,3099	RR: 1,06 [0,90; 1,24] p = 0,5011	RR: 1,01 [0,83; 1,22] p = 0,9517	Zusatznutzen/ Schaden nicht belegt	
SUE	RR: 0,55 [0,31; 0,98] p = 0,0417	RR: 0,50 [0,25; 1,01] p = 0,0536	RR: 1,10 [0,44; 2,74] p = 0,8417		
UE, die zum Therapie- abbruch führten	RR: 0,36 [0,20; 0,63] p = 0,0005	k. A. [k. A.; k. A.] p = k. A.	k. A. [k. A.; k. A.] p = k. A.		
Erhaltungsphase					
Alle UE (niedrigere Dosierung)	RR: 1,02 [0,92; 1,12] p = 0,7365	RR: 0,88 [0,77; 1,00] p = 0,0415	RR: 1,16 [0,99; 1,36] p = 0,0692		
Alle UE (höhere Dosierung)	RR: 1,04 [0,94; 1,14] p = 0,4303	RR: 0,98 [0,88; 1,09] p = 0,7199	RR: 1,06 [0,92; 1,23] p = 0,4319		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Vergleich gegenüber Placebo Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert		Indirekter Vergleich Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Upadacitinib	Ustekinumab		
SUE (niedrigere Dosierung)	RR: 0,89 [0,51; 1,57] p = 0,6996	RR: 0,78 [0,39; 1,55] p = 0,4764	RR: 1,15 [0,47; 2,81] p = 0,7588	Zusatznutzen/ Schaden nicht belegt
SUE (höhere Dosierung)	RR: 0,89 [0,51; 1,57] p = 0,6894	RR: 0,88 [0,45; 1,70] p = 0,6984	RR: 1,02 [0,43; 2,43] p = 0,9718	
UE, die zum Therapie- abbruch führten (niedrigere Dosierung)	RR: 0,39 [0,19; 0,80] p = 0,0099	RR: 0,46 [0,21; 0,98] p = 0,0434	RR: 0,86 [0,30; 2,42] p = 0,7698	
UE, die zum Therapie- abbruch führten (höhere Dosierung)	RR: 0,70 [0,39; 1,25] p = 0,2331	RR: 0,25 [0,10; 0,65] p = 0,0044	RR: 2,83 [0,92; 8,66] p = 0,0688	

Für binäre Endpunkte werden das RR mit zugehörigem 95 %-KI und p-Wert, sowohl für die Einzelstudien als auch für den indirekten Vergleich angegeben. Für kontinuierliche Endpunkte werden das Hedges' g mit zugehörigem 95 %-KI und p-Wert, sowohl für die Einzelstudien als auch für den indirekten Vergleich angegeben.

Bei den Ergebnissen des indirekten Vergleichs zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität stellt ein RR größer Eins bzw. ein Hedges' g größer Null einen Vorteil von Upadacitinib dar. Bei den Ergebnissen des indirekten Vergleichs zur Verträglichkeit stellt ein RR kleiner Eins einen Vorteil von Upadacitinib dar.

Bezogen auf die Einzelstudien, stellen für Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein RR größer Eins bzw. ein Hedges' g größer Null einen Vorteil von Upadacitinib beziehungsweise Ustekinumab gegenüber Placebo dar. Für Endpunkte zur Verträglichkeit, stellt für die Einzelstudien ein RR kleiner Eins einen Vorteil von Upadacitinib beziehungsweise Ustekinumab gegenüber Placebo dar.

Niedrigere Dosierung: Adjustierter indirekter Vergleich der Behandlungsarme Upadacitinib 15 mg einmal täglich und Ustekinumab 90 mg alle 12 Wochen.

Höhere Dosierung: Adjustierter indirekter Vergleich der Behandlungsarme Upadacitinib 30 mg einmal täglich und Ustekinumab 90 mg alle 8 Wochen.

EQ-5D: EuroQol-5 dimensions, IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; k. A.: Keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Health Component Summary Score; PCS: Physical Health Component Summary Score; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short Form – 36; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene 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.	ja, erheblich (Anhaltspunkt)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Zielpopulation: Erwachsene 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.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen von Upadacitinib im Vergleich zur ZVT Ustekinumab mittels eines adjustierten, indirekten Vergleichs nach Bucher über den Brückenkomparator Placebo auf der Basis der Studie U-ACHIEVE und der Studie UNIFI in der Indikation CU abgeleitet.

Sowohl bei der Studie U-ACHIEVE, als auch bei der Studie UNIFI handelt es sich um eine direkt vergleichende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie der Evidenzstufe Ib (nach § 11 2. Kapitel 3. Abschnitt der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA), welche die Induktions- und Erhaltungsphase der entsprechenden Behandlungen untersuchen.

Zur Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Upadacitinib wurden die Kategorien Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit berücksichtigt und nachfolgend aus der Zusammenschau der Ergebnisse der einzelnen Endpunkte abgeleitet.

Morbidität

Klinische Remission (Mayo Gesamtscore und Adaptierter Mayo Score)

Die CU kann mit den derzeitig verfügbaren Therapieoptionen nicht geheilt werden, sodass das rasche Erreichen einer klinischen Remission und der Erhalt einer langfristigen steroidfreien klinischen und endoskopischen Remission primäre Therapieziele in der Behandlung der CU darstellen.

Unter Behandlung mit Upadacitinib ist die Wahrscheinlichkeit gegenüber Ustekinumab, das patientenrelevante Haupttherapieziel einer raschen klinischen Remission zu erreichen, mindestens doppelt so hoch. Sowohl in der Induktionsphase als auch in der Erhaltungsphase zeigt sich ein nachhaltiger statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von Upadacitinib gegenüber Ustekinumab.

Die Ergebnisse zur klinischen Remission gemäß Mayo Gesamtscore zu Woche 52 stellen im Sinne von § 5 Satz 7 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) eine Verringerung von schwerwiegenden Symptomen und somit eine für die Patienten bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 einer Upadacitinib-Behandlung gegenüber einer Ustekinumab-Behandlung dar. Dies rechtfertigt die Ableitung eines **Anhaltspunkts** für einen **erheblichen Zusatznutzen** bezüglich des Endpunkts klinische Remission.

Klinisches Ansprechen (Mayo Gesamtscore)

Die Verwendung des Mayo Gesamtscore zur Messung des klinischen Ansprechens erlaubt eine zusammenfassende Beurteilung klinischer Symptome (Stuhlfrequenz und rektale Blutungen) und der endoskopischen Ausdehnung der Entzündungsreaktion und somit eine direkte Beurteilung der Behandlung.

Unter der Behandlung mit Upadacitinib zeigt sich sowohl in der Induktionsphase als auch in der Erhaltungsphase ein nachhaltiger statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von Upadacitinib gegenüber Ustekinumab.

Die Ergebnisse bezüglich des klinischen Ansprechens gemäß Mayo Gesamtscore zu Woche 52 stellen im Sinne von § 5 Satz 7 der AM-NutzenV eine Verringerung von schwerwiegenden Symptomen und somit eine für die Patienten bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 einer Upadacitinib-Behandlung gegenüber einer Ustekinumab-Behandlung dar. Dies rechtfertigt die Ableitung eines **Anhaltspunkts** für einen **erheblichen Zusatznutzen** bezüglich des Endpunkts klinisches Ansprechen.

Mukosaheilung (Endoskopischer Subscore und Geboes Score)

Ein für die Patienten besonders wichtiger Endpunkt stellt die Mukosaheilung dar. Da die chronische Entzündung mukosaler Zellen die pathophysiologische Ursache der Erkrankung ist, ergibt sich aus der Mukosaheilung insgesamt eine günstige Prognose für die Patienten. Ferner ist die Mukosaheilung assoziiert mit einer Reduktion der Hospitalisierungsrate, einer

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vermeidung von Komplikationen und chirurgischen Eingriffen und einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität betroffener Patienten.

Unter der Behandlung der CU ist ein statistisch signifikanter Vorteil von Upadacitinib gegenüber Ustekinumab vorhanden. Sowohl in der Induktions-, als auch in der Erhaltungsphase liegt ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil bezüglich der Mukosaheilung zugunsten von Upadacitinib gegenüber Ustekinumab vor.

Die Ergebnisse zur Mukosaheilung gemäß histo-endoskopischer Mukosaverbesserung zu Woche 52 stellen im Sinne von § 5 Satz 7 der AM-NutzenV eine spürbare Linderung der Erkrankung und somit eine für die Patienten bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 einer Upadacitinib-Behandlung gegenüber einer Ustekinumab-Behandlung dar. Dies rechtfertigt die Ableitung eines **Anhaltspunkts** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** bezüglich des Endpunkts Mukosaheilung.

Stuhlfrequenz (Mayo Subscore)

Ein schwer kontrollierbarer Stuhldrang und Diarrhoe bedingen Fehlzeiten am Arbeitsplatz, Arbeitslosigkeit und als finale Konsequenz soziale Isolation und die Entwicklung von Depressionen.

Auch die besonders belastende Symptomatik der Stuhlfrequenz wurde unter einer Upadacitinib-Therapie nachhaltig und deutlich verbessert. Unter der Behandlung mit Upadacitinib liegt in der Induktions- und in der Erhaltungsphase ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil bezüglich des Endpunkts Stuhlfrequenz zugunsten von Upadacitinib gegenüber Ustekinumab vor.

Die Ergebnisse bezüglich des Endpunkts Stuhlfrequenz gemäß Mayo Subscore zu Woche 44 stellen im Sinne von § 5 Satz 7 der AM-NutzenV eine Verringerung von schwerwiegenden Symptomen und somit eine für die Patienten bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 einer Upadacitinib-Behandlung gegenüber einer Ustekinumab-Behandlung dar. Dies rechtfertigt die Ableitung eines **Anhaltspunkts** für einen **erheblichen Zusatznutzen** bezüglich des Endpunkts Stuhlfrequenz gemäß Mayo Subscore.

Rektale Blutungen (Mayo Subscore)

Rektale Blutungen gehören zur Hauptsymptomatik der CU, welche eine erhebliche Beeinträchtigung der patientenrelevanten Lebensqualität bedingen und somit u. a. zur eingeschränkten sozialen Teilhabe und der Entwicklung einer Depression beitragen. Die schwere rektale Blutung tritt in der Regel nach der Inzidenz eines toxischen Megakolons oder nach einer Koloskopie auf und ist somit eine häufige und schwere Komplikation der CU.

Unter der Behandlung mit Upadacitinib zeigt sich sowohl in der Induktionsphase also auch in der Erhaltungsphase ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil bezüglich des Endpunkts rektale Blutungen zugunsten von Upadacitinib gegenüber Ustekinumab.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Ergebnisse bezüglich rektale Blutungen gemäß Mayo Subscore zu Woche 44 stellen im Sinne von § 5 Satz 7 der AM-NutzenV eine Verringerung von schwerwiegenden Symptomen und somit eine für die Patienten bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 einer Upadacitinib-Behandlung gegenüber einer Ustekinumab-Behandlung dar. Dies rechtfertigt die Ableitung eines **Anhaltspunkts** für einen **erheblichen Zusatznutzen** bezüglich des Endpunkts klinische Remission.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die CU kann weitreichende und schwerwiegende Auswirkungen auf die Lebensqualität des Patienten haben. Mit zunehmender Ausdehnung der Entzündung und steigender Krankheitsaktivität wird die Lebensqualität enorm eingeschränkt. Eine langfristige Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. die Optimierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist daher bei der Therapie der CU von hoher Relevanz.

IBDQ

Unter der Behandlung mit Upadacitinib zeigt sich in der Betrachtung der mittleren Veränderung des IBDQ gegenüber Baseline eine größere Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter beiden Upadacitinib-Dosierungen verglichen mit den entsprechenden Ustekinumab-Dosierungen.

Die Ergebnisse zum IBDQ zeigen eine statistisch signifikante Verbesserung unter einer Upadacitinib-Behandlung gegenüber einer Ustekinumab-Behandlung zu Woche 52. Aus dem statistisch signifikanten Ergebnis lässt sich ein relevanter Effekt zugunsten von Upadacitinib, im Sinne von § 5 Satz 7 der AM-NutzenV, ableiten. Daher wird für den Endpunkt ein **Anhaltspunkt** für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** abgeleitet.

Verbesserung des SF-36 PCS

Unter Behandlung mit Upadacitinib zeigt sich in der Induktionsphase in der Betrachtung der mittleren Veränderung des SF-36 PCS gegenüber Baseline eine größere Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter beiden Upadacitinib-Dosierungen verglichen mit den entsprechenden Ustekinumab-Dosierungen.

Die Ergebnisse zur Verbesserung des SF-36 PCS zeigen eine statistisch signifikante Verbesserung unter einer Upadacitinib-Behandlung gegenüber einer Ustekinumab-Behandlung zu Woche 52. Aus dem statistisch signifikanten Ergebnis lässt sich ein relevanter Effekt zugunsten von Upadacitinib, im Sinne von § 5 Satz 7 der AM-NutzenV, ableiten. Daher wird für den Endpunkt ein **Anhaltspunkt** für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** abgeleitet.

Schlussfolgerung zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Wie in Tabelle 1-9 beschrieben, ergeben sich zahlreiche deutliche und statistisch signifikante Vorteile zugunsten einer Upadacitinib-Therapie. In den Nutzendimensionen Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität weist Upadacitinib eine bisher nicht erreichte

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Wirksamkeit auf und damit verglichen mit Ustekinumab eine deutliche Überlegenheit bezüglich des Erreichens von patientenrelevanten Therapiezielen wie z. B. einer langfristigen klinischen Remission und der nachhaltigen Verbesserung der Lebensqualität.

Mit einer Upadacitinib-Therapie kann somit eine umfassende Kontrolle der Krankheitsaktivität (klinische Remission und Mukosaheilung) bei Patienten mit CU erreicht werden. Dies zeigt sich auch anhand der etwa doppelt so hohen klinischen Ansprechraten als unter der ZVT Ustekinumab. Damit kann mit Upadacitinib eine langfristige Kontrolle der Krankheitsaktivität erreicht werden. Aufgrund seiner überlegenen Wirksamkeit gegenüber Ustekinumab und eines günstigen Nutzen-Risiko-Profiles bietet Upadacitinib daher einen erheblichen Mehrwert für die Behandlung von Patienten mit CU.

Das Verträglichkeitsprofil von Upadacitinib ist vergleichbar mit dem von Ustekinumab und entspricht dem bekannten und konsistenten Sicherheitsprofil von Upadacitinib in den bisher zugelassenen AWG. Upadacitinib ist daher wegen seines guten Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofils eine Bereicherung der Therapielandschaft in Deutschland.

In der Gesamtschau zeigt sich für eine Upadacitinib-Therapie bei vorbehandelten Patienten mit CU im Vergleich zu Ustekinumab ein **Anhaltspunkt** für einen **erheblichen Zusatznutzen**.

Tabelle 1-9: Zusammenfassung der positiven und negativen Effekte von Upadacitinib gegenüber Ustekinumab aus einem indirekten Vergleich nach Bucher

Positive Effekte (statistisch signifikante Effekte)	Negative Effekte (statistisch signifikante Effekte)
<ul style="list-style-type: none"> • Klinische Remission (Mayo Gesamtscore) Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen • Klinische Remission (Adaptierter Mayo Score) Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen • Klinisches Ansprechen (Mayo Gesamtscore) Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen • Mukosaheilung Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen • Stuhlfrequenz Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen • Rektale Blutungen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen • Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) 	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Positive Effekte (statistisch signifikante Effekte)	Negative Effekte (statistisch signifikante Effekte)
<p>Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</p> <ul style="list-style-type: none">• SF-36 PCS <p>Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</p>	
IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; PCS: Physical Health Component Summary Score; SF-36: Short Form – 36	

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die CU gehört zu den chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und ist eine chronische, idiopathische Entzündung der Mukosa des Gastrointestinaltrakts. Eines der Leitsymptome stellt der blutige und imperative Stuhlgang dar. Die CU geht insbesondere aufgrund des jungen Diagnosealters, der Leitsymptome und des kontinuierlichen Wiederaufflammens der Hauptsymptomatik nach Phasen der Remission, mit dramatischen physischen und psychischen Belastungen einher. Dies hat eine extreme Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patienten zur Folge, die zu enormen Schwierigkeiten im sozialen Umfeld führt. Die Hälfte der Patienten berichten über eine sehr geringe Lebensqualität, Fatigue, starke Beeinträchtigung der Arbeitsfähigkeit und psychosoziale Konsequenzen, v. a. soziale Isolation, Angstzustände und Depressionen. Es besteht nach wie vor ein hoher Bedarf an therapeutischen Möglichkeiten zur effektiven und sicheren Behandlung dieser Patienten, da durch die aktuell verfügbaren Therapieoptionen nur ein geringer Anteil der Patienten die Therapieziele klinische Remission und Mukosaheilung erreichen können.

Zielpopulation von Upadacitinib

Upadacitinib 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. Entsprechend handelt es sich um Patienten, die trotz vorausgegangener Behandlung das Therapieziel Remission oder Mukosaheilung noch nicht erreicht haben. Der G-BA definiert für diese Patienten, für die eine Zweit- oder Folgetherapie angezeigt ist, folgende zwei Populationen:

- **Population A:** Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation aufweisen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- **Population B:** Patienten, die auf ein Biologikum (TNF-Inhibitor oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Patienten in dieser Zielpopulation weisen nach wie vor einen hohen Bedarf an weiteren Therapieoptionen auf. Die im Krankheitsverlauf zunehmende Symptomatik und ausgeprägte physische, aber auch psychische Belastungen, kombiniert mit einer verminderten Lebensqualität, werden durch die bisher verfügbaren Behandlungsoptionen nur unzureichend adressiert. Ein großer Anteil der Patienten zeigt unter den bisher zugelassenen Wirkstoffen entweder ein primäres unzureichendes Ansprechen bzw. häufig einen auftretenden sekundären Wirkverlust. Auch das Therapieziel einer Mukosaheilung kann bisher meist nur ein geringer Anteil an Patienten erreichen.

Ein umfangreiches Studienprogramm zur Sicherheit und Wirksamkeit zeigt ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil von Upadacitinib. Daten aus einem adjustierten indirekten Vergleich gegenüber Ustekinumab zeigen deutliche Vorteile von Upadacitinib gegenüber der ZVT (siehe Tabelle 1-7). Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer CU ist nun mit Upadacitinib ein selektiver JAK-Inhibitor verfügbar, mit dem eine langfristige Kontrolle der Krankheitsaktivität und eine Mukosaheilung erreicht werden kann. Aufgrund seiner überlegenen Wirksamkeit gegenüber Ustekinumab und eines günstigen Nutzen-Risiko-Profiles bietet Upadacitinib daher einen erheblichen Mehrwert für die Behandlung von Patienten mit CU.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Zielpopulation	14.996 (9.811 – 21.138)
	Population A	9.897 (6.475 – 13.952)
	Population B	5.099 (3.336 – 7.187)
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung</p> <p>Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben</p> <p>Population A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben</p> <p>Population B: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf ein Biologikum (TNF-Inhibitor oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diesen nicht vertragen haben</p> <p>CU: Colitis ulcerosa; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; TNF: Tumornekrosefaktor</p>		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Zielpopulation	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben	Erheblich (Anhaltspunkt)	14.996 (9.811 – 21.138)
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung</p> <p>CU: Colitis ulcerosa, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Zielpopulation/Population A/B	15.057,14 € ^b 19.220,74 € ^c
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung b: Bei Gabe von 15 mg Upadacitinib täglich c: Bei Gabe von 30 mg Upadacitinib täglich Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben Population A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben Population B: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf ein Biologikum (TNF-Inhibitor oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diesen nicht vertragen haben CU: Colitis ulcerosa; TNF: Tumornekrosefaktor		

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/ Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Population A/B	Adalimumab	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben	12.429,69 € ^b 24.811,76 € ^c
	Population A/B	Golimumab		11.284,65 € ^d 20.837,44 € ^e
	Population A/B	Infliximab		18.927,47 € ^f
	Population A/B	Ustekinumab	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf ein Biologikum (TNF-Inhibitor oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diesen nicht vertragen haben	22.089,83 € ^g 33.391,61 € ^h
	Population A/B	Vedolizumab		15.468,08 € ⁱ 32.631,56 € ^j
	Population B	Tofacitinib		12.566,75 € ^k 24.909,61 € ^l

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung

b: Bei Gabe von 40 mg Adalimumab alle 14 Tage

c: Bei Gabe von 40 mg Adalimumab alle 7 Tage bzw. 80 mg Adalimumab alle 14 Tage

d: Bei Gabe von 50 mg Golimumab alle 28 Tage

e: Bei Gabe von 100 mg Golimumab alle 28 Tage

f: Infliximab kann als Erhaltungstherapie auch subkutan angewendet werden. Die Darstellung in der Kostenberechnung beschränkt sich auf die festbetragsgeregelte intravenöse Infusionstherapie.

g: Bei Gabe von 90 mg Ustekinumab alle 84 Tage

h: Bei Gabe von 90 mg Ustekinumab alle 56 Tage

i: Bei Gabe von 108 mg Vedolizumab s.c. alle 14 Tage

j: Bei Gabe von 300 mg Vedolizumab i.v. alle 28 Tage

k: Bei Gabe von 5 mg Tofacitinib 2x täglich

l: Bei Gabe von 10 mg Tofacitinib 2x täglich

Population A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben

Population B: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf ein Biologikum (TNF-Inhibitor oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diesen nicht vertragen haben

CU: Colitis ulcerosa; i.v.: Intravenös; s.c.: Subkutan; TNF: Tumornekrosefaktor

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die folgenden Angaben wurden der Fachinformation (FI) entnommen.

Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

Die Behandlung mit Upadacitinib sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen verfügt, für die Upadacitinib indiziert ist.

Die empfohlene Anfangsdosis von Upadacitinib beträgt 45 mg einmal täglich über 8 Wochen. Bei Patienten, die bis Woche 8 keinen ausreichenden therapeutischen Nutzen erzielen, können 45 mg Upadacitinib einmal täglich für weitere 8 Wochen angewendet werden (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1 der Fachinformation). Bei Patienten, die bis Woche 16 keine Anzeichen für einen therapeutischen Nutzen zeigen, sollte Upadacitinib abgesetzt werden.

Die empfohlene Erhaltungsdosis von Upadacitinib bei Erwachsenen beträgt 15 mg oder 30 mg einmal täglich, je nach individuellem Krankheitsbild. Eine Dosis von 30 mg einmal täglich kann bei Patienten mit hoher Krankheitslast oder bei Patienten, die eine 16-wöchige Einleitungstherapie benötigen, angemessen sein. Eine Dosis von 30 mg einmal täglich kann bei Patienten, die mit einer Dosis von 15 mg einmal täglich keinen ausreichenden therapeutischen Nutzen erzielen, angemessen sein. Es sollte die niedrigste wirksame Erhaltungsdosis in Erwägung gezogen werden. Bei Patienten ≥ 65 Jahre beträgt die empfohlene Dosis 15 mg einmal täglich.

Bei Patienten, die auf die Behandlung mit Upadacitinib angesprochen haben, können Kortikosteroide entsprechend dem Versorgungsstandard reduziert und/oder abgesetzt werden.

Bei Patienten mit CU, die starke Inhibitoren des Cytochroms P450 (CYP) 3A4 erhalten (z. B. Ketoconazol, Clarithromycin), beträgt die empfohlene Anfangsdosis 30 mg einmal täglich und die empfohlene Erhaltungsdosis 15 mg einmal täglich

Upadacitinib ist einmal täglich mit oder unabhängig von einer Mahlzeit zu einer beliebigen Uhrzeit einzunehmen. Die Tabletten sind im Ganzen zu schlucken und dürfen nicht geteilt,

zerdrückt oder zerkaut werden, damit sichergestellt ist, dass die gesamte Dosis korrekt eingenommen wird.

Laborkontrollen sind für absolute Neutrophilenzahl (ANC), absolute Lymphozytenzahl (ALC), Hämoglobin (Hb), Lebertransaminasen und Lipide empfohlen. Eine Unterbrechung der Behandlung kann erforderlich sein, bis die in Tabelle 1 der FI beschriebenen Laborwertabweichungen entsprechend normalisiert sind. Die Behandlung sollte bei Patienten mit einer ALC von weniger als $0,5 \times 10^9$ Zellen/l, einer ANC von weniger als 1×10^9 Zellen/l oder einem Hb-Wert von weniger als 8 g/dl nicht begonnen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der FI). Wenn bei einem Patienten eine schwere Infektion auftritt, sollte die Behandlung unterbrochen werden, bis die Infektion unter Kontrolle ist. Bei Verdacht auf arzneimittelinduzierte Leberschäden sollte die Behandlung vorübergehend unterbrochen werden. Die Patienten sollten entsprechend den internationalen klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie behandelt werden.

Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der FI)

Gegenanzeigen für die Anwendung von Upadacitinib sind Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der FI genannten sonstigen Bestandteile, eine aktive Tuberkulose oder aktive schwerwiegende Infektionen (siehe Abschnitt 4.4 der FI), schwere Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.2 der FI) sowie Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6 der FI).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (gemäß Abschnitt 4.4 der FI)

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sind in Abschnitt 4.4 der FI detailliert beschrieben und betreffen Immunsuppressiva, schwerwiegende Infektionen, Virusreaktivierung, Impfung, maligne Erkrankungen, nicht melanozytären Hautkrebs, hämatologische Anomalien, Divertikulitis, kardiovaskuläres Risiko, Lipide, Anstieg der Lebertransaminasen, venöse Thromboembolie und ältere Patienten.

Die Kombination mit anderen potenten Immunsuppressiva wie Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Ciclosporin, Tacrolimus und biologischen DMARDs oder anderen Januskinase(JAK)-Inhibitoren wurde in klinischen Studien nicht untersucht und wird nicht empfohlen, da das Risiko einer zusätzlichen immunsuppressiven Wirkung nicht ausgeschlossen werden kann.

Bei Patienten mit aktiver, schwerwiegender Infektion, einschließlich lokaler Infektionen, darf mit der Behandlung mit Upadacitinib nicht begonnen werden. Bei folgenden Patienten sollte Upadacitinib nur nach Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden: bei Patienten mit chronischen oder wiederkehrenden Infektionen, bei Patienten mit Exposition gegenüber Tuberkulose, bei Patienten mit einer schweren oder opportunistischen Infektion in der Anamnese, bei Patienten, die in Gebieten mit endemischer Tuberkulose oder endemischen Mykosen gelebt oder solche Gebiete bereist haben, oder bei Patienten mit Grunderkrankungen, aufgrund derer sie anfällig für Infektionen sind. Vor Therapiebeginn mit Upadacitinib ist ein

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tuberkulose (TB)-Screening durchzuführen. Upadacitinib darf nicht bei Patienten mit aktiver TB angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3 der FI). Bei Patienten mit unbehandelter latenter TB oder bei Patienten mit Risikofaktoren für eine TB-Infektion ist vor Einleitung der Behandlung mit Upadacitinib eine Anti-TB-Therapie in Erwägung zu ziehen. Die Patienten müssen auf die Entwicklung von Anzeichen und Symptomen einer TB überwacht werden; dies gilt auch für Patienten mit negativem Befund auf eine latente TB-Infektion vor Therapiebeginn.

Patienten sollten während und nach Behandlung mit Upadacitinib engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Infektion überwacht werden. Entwickelt ein Patient eine schwerwiegende oder opportunistische Infektion, muss die Behandlung mit Upadacitinib unterbrochen werden. Patienten, bei denen unter Behandlung mit Upadacitinib eine neue Infektion auftritt, sind unverzüglich einer für immungeschwächte Patienten angemessenen, vollständigen diagnostischen Abklärung zu unterziehen; eine entsprechende Antibiotikatherapie ist einzuleiten, die Patienten sind engmaschig zu überwachen und die Behandlung mit Upadacitinib ist zu unterbrechen, falls der Patient nicht auf die Antibiotikatherapie anspricht. Sobald die Infektion unter Kontrolle ist, kann die Behandlung mit Upadacitinib fortgesetzt werden. Da Infektionen bei Patienten ab einem Alter von 65 Jahren häufiger auftreten, sollte Upadacitinib bei dieser Patientenpopulation mit Vorsicht angewendet werden.

Fälle von tiefer Venenthrombose (TVT) und Lungenembolie (LE) wurden bei Patienten berichtet, die JAK-Inhibitoren, darunter Upadacitinib, erhielten. Upadacitinib sollte bei Patienten mit hohem Risiko für TVT/LE mit Vorsicht angewendet werden. Risikofaktoren, die beachtet werden sollten, um das TVT- und LE-Risiko eines Patienten einzuschätzen, beinhalten höheres Alter, Adipositas, TVT/LE in der Anamnese, größere Operationen und längere Immobilisierung. Wenn klinische Symptome einer TVT/LE auftreten, sollte die Behandlung mit Upadacitinib beendet und die Patienten umgehend untersucht und entsprechend behandelt werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (gemäß Abschnitt 4.5 der FI)

In Abschnitt 4.5 der FI sind potenzielle Auswirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Upadacitinib (gleichzeitige Anwendung mit CYP3A4-Inhibitoren und CYP3A4-Induktoren) sowie potenzielle Auswirkungen von Upadacitinib auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel beschrieben.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (gemäß Abschnitt 4.6 der FI)

Eine Behandlung mit Upadacitinib ist während der Schwangerschaft kontraindiziert. Während der Stillzeit sollte Upadacitinib nicht angewendet werden.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (gemäß Abschnitt 4.7 der FI)

Upadacitinib hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der FI)

Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, Patienten auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen. Bei Patienten, bei denen es zu Nebenwirkungen kommt, muss eine adäquate Behandlung eingeleitet werden.