

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Upadacitinib (RINVOQ®)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 3 A

*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*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 24.08.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	26
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	30
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	35
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	36
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	36
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	45
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	45
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	51
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	53
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	55
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	60
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	62
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	63
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	64
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	66
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	66
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	76
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	76
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	77
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	83
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	83
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	83
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	84
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	87

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Klassifikation der Colitis ulcerosa nach Truelove und Witts	20
Tabelle 3-2: Montreal-Klassifikation der Colitis ulcerosa	20
Tabelle 3-3: ICD-10-GM	21
Tabelle 3-4: Herleitung der Prävalenz erwachsener Patienten mit CU in Deutschland.....	28
Tabelle 3-5: Inzidenz der Colitis ulcerosa in Deutschland	29
Tabelle 3-6: 5-Jahres-Prognose für die 1-Jahres-Prävalenz der CU in der erwachsenen deutschen Bevölkerung	30
Tabelle 3-7: 5-Jahres-Prognose für die 1-Jahres-Inzidenz der CU in der deutschen Gesamtbevölkerung.....	30
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	31
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	35
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	46
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50
Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	51
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	53
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	59
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	59
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	61
Tabelle 3-18: Überwachung der Laborparameter	67
Tabelle 3-19: Empfohlene Dosis bei schwerer Niereninsuffizienz ^a	68
Tabelle 3-20: Identifizierte und potenzielle Risiken sowie fehlende Informationen bei der Anwendung von Upadacitinib und entsprechende Maßnahmen zur Risikominimierung.....	77
Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	84

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Beteiligte Zytokine und deren Signaltransduktion in der Pathogenese der Colitis ulcerosa.....	14
Abbildung 2: Verlaufskurven der Colitis ulcerosa.....	16
Abbildung 3: Therapiealgorithmus nach der aktualisierten S3-Leitlinie.....	23
Abbildung 4: Herleitung der Prävalenz der CU.....	27
Abbildung 5: Ableitung der Anzahl der Patienten bzw. der GKV-Patienten in der Zielpopulation und der Populationen A und B.....	33

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALC	Absolute Lymphozytenzahl (Absolute Lymphocyte Count)
ANC	Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count)
AP	Alkalische Phosphatase
ASA	Aminosalicylsäure
AUC	Area under the Curve
C _{max}	Maximale Plasmakonzentration
CRP	C-reaktives Protein
CU	Colitis ulcerosa (Ulcerative colitis, UC)
CYP	Cytochrome P450
DMARD	Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
ESR	Erythrozytensedimentationsrate
EU	Europäische Union
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transferase
GT	Glutamyl-Transferase
Hb	Hämoglobin
HBc	Hepatitis-B-Core
HBs	Hepatitis-B-Surface
HCP	Health Care Provider
HDL	High-Density-Lipoprotein
HR	Hazard-Ratio
IBD	Chronisch-entzündliche Darmerkrankung (Inflammatory Bowel Disease)

Abkürzung	Bedeutung
ICD-10-GM	Internationale Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, deutsche Version (International Classification of Diseases – German Modification)
IgE	Immunglobulin E
IL	Interleukin
IU	International Unit
i.v.	Intravenös
JAK	Januskinase
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KRK	Kolorektal Karzinom
LDL	Low-Density-Lipoprotein
LE	Lungenembolie
MC	Morbus Crohn (Crohn's Disease, CD)
MTX	Methotrexat
MW	Mittelwert
NMSC	Nichtmelanozytärer Hautkrebs (Non Melanoma Skin Cancer)
OPS	Operationen- und Prozeduren-Schlüssel
PAC	Patientenpass (Patient Alert Card)
PMN	Polymorphkernige Leukozyten (Polymorphonuclear Leucozyte)
p.o.	Peroral
PZN	Pharmazentralnummer
RA	Rheumatoide Arthritis
RMP	Risk-Management-Plan
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
RR	Relatives Risiko
s.c.	Subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch
STAT	Signal Transducers and Activators of Transcription
SUCRA	Surface Under the Cumulative Ranking
TB	Tuberkulose
Th	T-Helferzellen
TNF	Tumornekrosefaktor

Abkürzung	Bedeutung
TVT	Tiefe Venenthrombose
TYK	Tyrosinkinase
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

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 (1).

Für das vorliegende Anwendungsgebiet hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) zuletzt im Beschluss zu Filgotinib die folgenden zwei Populationen mit entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapien (ZVT) bestimmt:

- **Population A:** Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (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:** Erwachsene 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) (2)

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Für das zu bewertende Arzneimittel Upadacitinib wurde von AbbVie im vorliegenden Anwendungsgebiet der CU keine Beratung zur ZVT beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) angefordert. Die Festlegung der ZVT im vorliegenden Anwendungsgebiet war bereits Gegenstand eines Beratungsgesprächs mit dem G-BA zum Wirkstoff Risankizumab am 31. Juli 2017 (Beratungsanforderung: 2017-B-083) (3). Mit Schreiben vom 17. Juni 2021 (Beratungsanforderung: 2021-B-146-z) wurde die ZVT für das Anwendungsgebiet mittelschwere bis schwere aktive Colitis ulcerosa wie folgt aktualisiert (4):

- „Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation aufweisen.“

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Upadacitinib:

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Upadacitinib:

- Vedolizumab oder Tofacitinib oder ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Ustekinumab, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n)

Hinweise:

„Sofern Infliximab eingesetzt wird, sollte es ggf. in Kombinationstherapie mit einem Thiopurin eingesetzt werden.“

Im Beschluss zu Filgotinib wurde die ZVT erneut aktualisiert (siehe Abschnitt 3.1.1) (2).

Der Festlegung der ZVT durch den G-BA wird gefolgt.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

In dem vorliegenden Anwendungsgebiet CU hat AbbVie den G-BA für ein Beratungsgespräch zum Wirkstoff Risankizumab aufgesucht, der sich zeitgleich in der klinischen Entwicklung befand (3, 4). Zuletzt wurde die ZVT vom G-BA in dem Beschluss zu Filgotinib am 19. Mai 2022 bestätigt (2). Da sich die Anwendungsgebiete im Wortlaut zwischen Risankizumab und Upadacitinib nicht wesentlich unterscheiden, sind die im Verfahren zu Risankizumab festgelegten ZVT auch für Upadacitinib gültig. AbbVie geht von der Übertragbarkeit der für den Wirkstoff Risankizumab im Anwendungsgebiet CU bestimmten und im Beschluss zu Filgotinib grundsätzlich bestätigten ZVT-Auswahl auf das zu bewertende Arzneimittel aus.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die verwendeten Informationen wurden der Fachinformation zu Upadacitinib sowie dem vorliegenden Schriftverkehr zu dem Beratungsgespräch beim G-BA und Beschlüssen des G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet entnommen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 und 3.1.2 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation für RINVOQ® 15 mg Retardtabletten, RINVOQ® 30 mg Retardtabletten, RINVOQ® 45 mg Retardtabletten Stand: Juli 2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Filgotinib (neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa). Vom 19. Mai 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5432/2022-05-19_AM-RL-XII_Filgotinib_D-743.pdf. [Zugriff am: 08.06.2022]
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2017-B-083. 2017.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beratungsanforderung 2021-B-146-z (2017-B-083) Stand: 17. Juni 2021.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Beschreibung der Colitis ulcerosa

CU und Morbus Crohn (MC) sind die häufigsten chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (Inflammatory Bowel Disease, IBD) weltweit (1-4). Die CU ist eine chronische, idiopathische Entzündung der Mukosa des Gastrointestinaltrakts, die sich vom Rektum ausgehend zum proximalen Kolon erstreckt, progressiv verläuft und epitheliale Zellen der Mukosa betrifft (5-10). Eine durch die Entzündung ausgelöste Barrierestörung der epithelialen Zellschicht der Mukosa erlaubt das Eindringen pathogener Organismen in die unterliegende Lamina propria. Dies löst eine Immunantwort aus, welche eine Entzündungskaskade im Verdauungstrakt bei Patienten mit CU manifestiert (11, 12). Zudem sind eine genetische Prädisposition, Umwelteinflüsse, eine veränderte Zusammensetzung des intestinalen Mikrobioms und die Reaktivität des intestinalen Immunsystems tragende Säulen des multifaktoriellen Ursprungs der CU (1, 13). Das Erreichen einer endoskopischen und histologischen Heilung der mukosalen Entzündung ist assoziiert mit einer verbesserten klinischen Langzeitremission, einer Reduktion des Risikos einer Kolektomie und einer Verringerung des Steroidverbrauchs (9, 14, 15). Das primäre Therapieziel in der Behandlung der CU wurde in einem aktuellen Review von Kucharzik und Kollegen als eine „endoskopisch bestätigte Heilung der Mukosa“ definiert (13). In einer Netzwerk-Meta-Analyse von biologischen Therapien und Small-molecule-Wirkstoffen in Patienten mit moderater bis schwerwiegender CU zeigte sich in einem indirekten Vergleich die Überlegenheit von Upadacitinib gegenüber allen Vergleichsinterventionen bei der Induktion einer endoskopischen Mukosaheilung (SUCRA 0.999) (16). Die analysierten Interventionen umfassten neben Upadacitinib, Ozanimod, Filgotinib, Tofacitinib, Ustekinumab, Vedolizumab, Golimumab, Etrolizumab (in Deutschland nicht zugelassen), Adalimumab und Infliximab. Für Patienten unter Upadacitinib Behandlung besteht daher eine deutlich höhere Chance auf eine Mukosaheilung, und daraus resultierend eine umfassende Verbesserung der krankheitsbedingten Symptomatik (15).

Der heterogene Verlauf der CU ist geprägt durch akute Phasen, deren Symptomatik durch blutige Diarrhoen, Tenesmen und imperativen Stuhlgang gekennzeichnet sind, die sich mit Phasen der Remission abwechseln (1, 6-9, 13). Je nach Ausprägung und Schwere der CU können akute Schübe starke systemische Begleitsymptome wie Erschöpfung, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Dehydrierung, Übelkeit und Fieber auslösen (6, 9).

Die CU geht insbesondere aufgrund des jungen Diagnosealters, des blutigen, imperativen Stuhlgangs und des kontinuierlichen Wiederaufflammens der Hauptsymptomatik nach Phasen der Remission, mit dramatischen physischen und psychischen Belastungen einher (7, 17, 18). Dies hat eine extreme Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patienten zur Folge, die zu Schwierigkeiten im sozialen Umfeld führen (7, 18). Eine französische Querschnittstudie zur Krankheitslast bei Patienten mit IBD aus dem Jahr 2016 zeigte, dass die Hälfte der Patienten eine sehr geringe Lebensqualität, Fatigue, starke Beeinträchtigung der Arbeitsfähigkeit und psychosoziale Konsequenzen, v. a. soziale Isolation, Angstzustände und Depressionen berichteten (19). Obwohl sich die CU in jedem Lebensalter entwickeln kann, verläuft die Inzidenzkurve der CU, stratifiziert nach dem Alter der Erstdiagnose, bimodal mit einem Inzidenz-Hoch in der 2. und 3. Lebensdekade, gefolgt von einem zweiten Hoch zwischen der 5. und 8. Lebensdekade (8, 9, 17, 20).

Ätiologie und Pathogenese der Colitis ulcerosa

Die zugrundeliegenden Ursachen der CU sind noch nicht vollständig geklärt (8, 10-13, 21). Für die Entstehung dieser immun-vermittelten, chronisch-entzündlichen Darmerkrankung ist ein komplexes Zusammenspiel multipler Faktoren ursächlich: Eine genetische Prädisposition, Umwelteinflüsse, eine veränderte Zusammensetzung des intestinalen Mikrobioms und die Reaktivität des intestinalen Immunsystems sind hierbei von zentraler Bedeutung (4, 7, 10, 13).

Genom-weite Assoziationsstudien ermöglichten es, über 200 Gene zu identifizieren die in der Entwicklung einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung eine Rolle spielen. Zahlreiche dieser Gene sind an Entzündungsprozessen, der Unterscheidung von kommensalen und pathogenen Mikroorganismen oder an der Aufrechterhaltung der intestinalen Barriere beteiligt (13, 22).

Weitere Risikofaktoren, welche die Entwicklung einer CU begünstigen und von globaler Bedeutung sind, umfassen Faktoren, die direkt das intestinale Mikrobiom und infolge dessen auch die Reaktivität des intestinalen Immunsystems beeinflussen. Zu nennen sind hier vor allem die Einnahme von Antibiotika, Ernährungsumstellungen, die Verwendung von Lebensmittelzusatzstoffen und psychiatrische Komorbiditäten (10, 13).

Die Hauptfunktion des gastrointestinalen Immunsystems ist es, pathogene Mikroorganismen von kommensalen Mikroorganismen zu unterscheiden, ihre Verbreitung zu regulieren und über geeignete inflammatorische Abwehrmechanismen zu bekämpfen (10, 13). Kommt es zu Defekten in der Integrität der epithelialen Barriere der Mukosa und zu einer Fehlregulation der angeborenen und adaptierten Immunantwort, können pathogene Antigene oder extrinsische Pathogene die Darmbarriere überwinden und die gastrointestinale Immunantwort stören. Das hat die Aktivierung einer Entzündungskaskade zur Folge, die von zentraler Bedeutung in der Entwicklung der CU in genetisch prädisponierten Personen ist (1, 4, 9, 11, 23, 24). Es wurden zahlreiche Komponenten des mukosalen Immunsystems, u. a. lymphoide Zellen, Makrophagen, dendritische Zellen, T- und B-Zellen der adaptiven Immunantwort und proinflammatorische Zytokine, identifiziert, die an der Manifestation der intestinalen Entzündung beteiligt sind und eine zentrale Rolle in der Pathogenese der CU spielen (10, 25-

28). Diese Zytokine übertragen anti- und proinflammatorische Signale über den Januskinase (JAK)-STAT-Signalweg und bedingen in einer Folgereaktion die Ausdifferenzierung von $CD4^+$ -T-Zellen zu Th1-, Th2-, Th17- und Treg-T-Effektorzellen (3, 4, 11, 29).

Ein Ungleichgewicht zwischen der proinflammatorischen Reaktion der Th1-, Th2-, und Th17-T-Effektorzellen gegenüber der antiinflammatorischen Reaktion der Treg-T-Zellen resultiert in einem Überschuss an proinflammatorischen Zytokinen. Dadurch manifestiert sich die lokale Entzündung im Verdauungstrakt bei Patienten mit CU (1, 3, 4, 11, 23, 25, 29).

In Abbildung 1 sind die wichtigsten beteiligten Zytokine und deren Signaltransduktion in der Pathogenese der CU grafisch dargestellt. Aktivierte dendritische Zellen und Makrophagen sekretieren proinflammatorische Zytokine, u. a. Interleukin (IL)-4, -6, -23 und Tumornekrosefaktor (TNF). Die Signaltransduktion von IL-23 über JAK2/Tyrosinkinase (TYK)2 sowie von IL-4 und IL-6 über JAK1/JAK2/TYK führt sekundär zur Differenzierung naiver $CD4^+$ -T-Zellen (Th0-T-Zellen) zu Th2- und Th17-T-Effektorzellen (3, 4, 11). Aktivierte Th17-T-Zellen sekretieren ihrerseits TNF, IL-22, -17 und -6. Die Aktivierung naiver B-Zellen durch von Th2-T-Zellen sekretiertes IL-5 und IL-13 führt, über JAK1/JAK2/TYK2, zur Expression von Immunglobulin E (IgE) und zur Rekrutierung eosinophiler Granulozyten (Abbildung 1) (4, 11, 25).

Maßgeblich für die Manifestation der Entzündungskaskade bei Patienten mit CU ist die Sekretion von IL-13 und IL-5 durch Th2-T-Zellen, und deren Signaltransduktion über den JAK-STAT-Signalweg (Abbildung 1) (1, 3, 4, 9, 23, 25, 26, 30, 31). Die von Th17-T-Zellen sekretierten Zytokine IL-22 und IL-17 sind hingegen an der Aufrechterhaltung der epithelialen Barriere beteiligt (4).

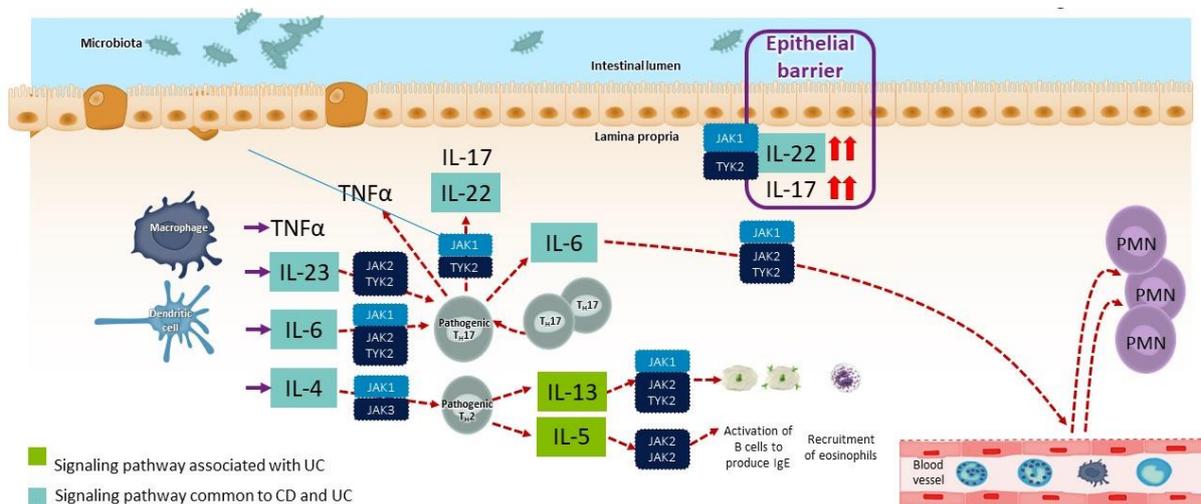


Abbildung 1: Beteiligte Zytokine und deren Signaltransduktion in der Pathogenese der Colitis ulcerosa

CD: Morbus Crohn; IgE: Immunglobulin E; IL: Interleukin; JAK: Januskinase; PMN: Polymorphkernige Leukozyten; T_H : T-Helfer-Zellen; TNF: Tumornekrosefaktor; TYK: Tyrosinkinase; UC: Colitis ulcerosa
Quellen: Modifiziert nach (4, 11, 29, 30).

Durch die Regulation der oben beschriebenen zytokininduzierten Signaltransduktion, wird die T-Zell-Differenzierung und somit die intestinale Immunantwort maßgeblich durch den JAK-STAT-Signalweg beeinflusst (1, 3, 4, 10, 11, 23, 26, 32). Zusammenfassend führt die Blockade des JAK-STAT-Signalwegs zur Wiederherstellung des Gleichgewichts zwischen anti- und proinflammatorischen Reaktionen im Verdauungssystem bei Patienten mit CU (4).

Durch das Unterbrechen der Entzündungskaskade mit dem Ziel das Gleichgewicht zwischen anti- und proinflammatorischer Prozesse wieder herzustellen kann bei Patienten mit CU außerdem eine steroidfreie Remission sowie eine objektiv feststellbare und mit positiven Effekten assoziierte Heilung der Mukosa induziert werden (16). Infolgedessen verbessert sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten mit CU signifikant und das Risiko einen Rückfall zu erleiden oder schwerwiegende Komplikationen zu entwickeln, minimiert sich (15, 16, 33). Ebenso minimiert sich das Risiko für Hospitalisierungen und Operationen durch das Erreichen einer Mukosaheilung (34).

Symptomatik

Das Krankheitsbild der CU ist heterogen. Bei dieser komplexen, multifaktoriellen, chronisch-entzündlichen Erkrankung des Darms, insbesondere des Kolons, intermittieren Phasen der Remission und Phasen akuter Schübe (8-10, 12, 13, 24, 35-37). Nur sehr selten zeigt sich ein einzelner akuter Schub gefolgt von einer prolongierten Remissionsphase (6-8, 13, 35, 36).

Das Auftreten klinischer Symptome ist abhängig von der Ausbreitung der Entzündungsreaktion (9). Klassische Symptome der aktiven CU umfassen eine hohe Stuhlfrequenz, blutige Diarrhoen (> 90 %) mit oder ohne Schleimabgang, imperativen Stuhlgang (> 70 %), Tenesmen (> 70 %) und abdominale Schmerzen unterschiedlicher Schweregrade (6-9, 13). Bei einem Großteil der Patienten treten, aufgrund eines schweren Verlaufs, zusätzlich Fatigue, Fieber, Dehydrierung und Gewichtsverlust auf (9, 21, 38).

Schätzungsweise bei der Hälfte aller CU-Patienten verläuft die Krankheit chronisch-persistierend oder chronisch-wiederkehrend (13, 39). In einer populationsbasierten Kohortenstudie wurde die Ausprägung der CU nach den Montreal-Kriterien endoskopisch 1, 5, 10 und 20 Jahre nach Erstdiagnose untersucht (39, 40). Der klinische Verlauf wurde vier vordefinierten Verlaufskurven zugeordnet (siehe Abbildung 2) (39, 40). In Kurve 1 ist der Verlauf einer initial hohen Krankheitsaktivität, gefolgt von einer Remission oder milden intestinalen Symptomen dargestellt. Kurve 2 zeigt eine initial geringe Krankheitsaktivität gefolgt von einer Steigerung der Schwere der intestinalen Symptome. Weitere Verlaufsformen sind chronisch anhaltende intestinale Symptome (Kurve 3) oder chronisch intermittierende intestinale Symptome (Kurve 4).

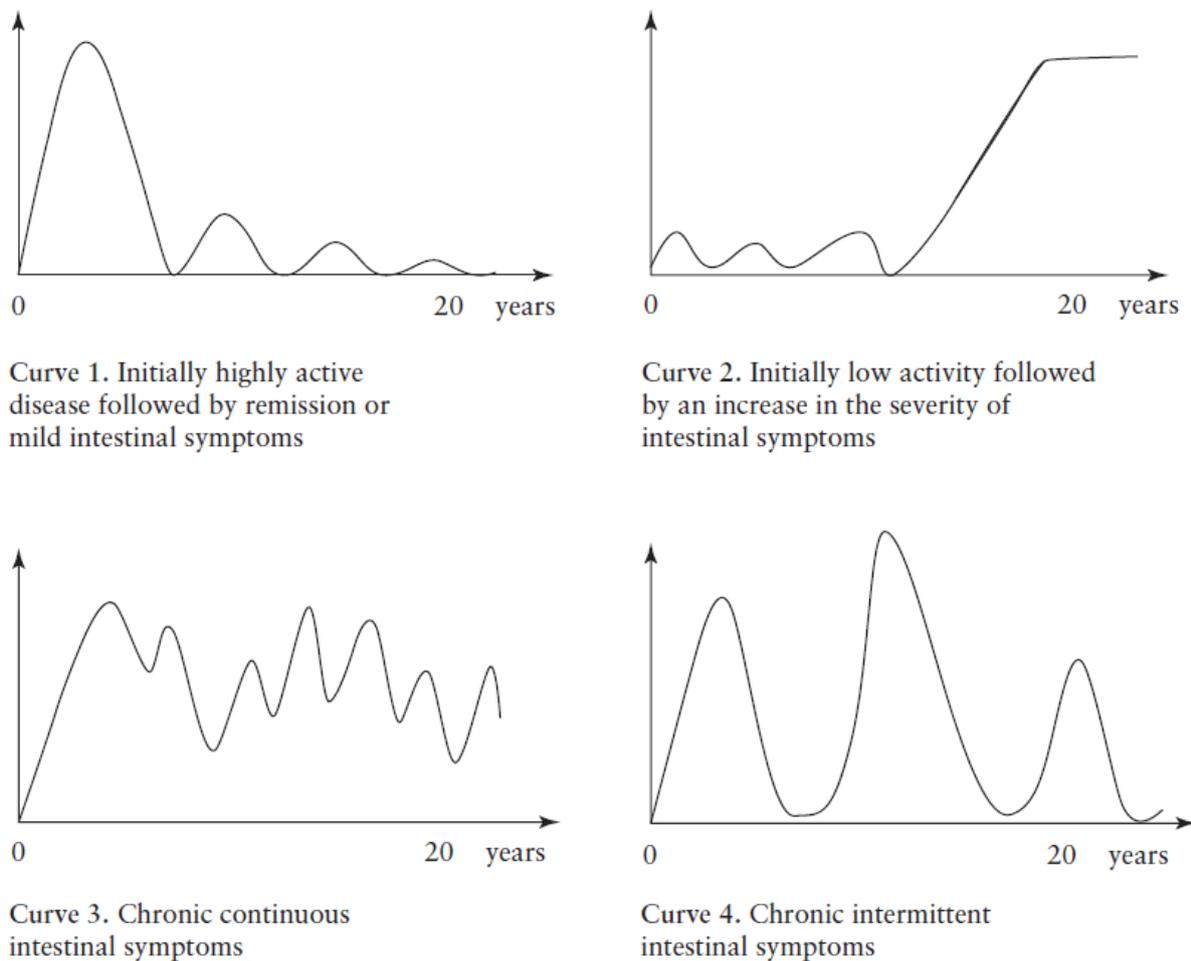


Abbildung 2: Verlaufskurven der Colitis ulcerosa

Quelle: (40)

Die Mehrzahl der Patienten ordneten ihren Krankheitsverlauf dem chronisch-intermittierenden Verlauf zu (Abbildung 2, Kurve 4) (40). Eine Heilung der Mukosa war, nach einem Jahr Follow-up, unabhängig assoziiert mit einem reduzierten Risiko einer Kolektomie (HR = 0,4; [95 %-KI] [0,2; 0,8]), sowie invers assoziiert mit dem Risiko eines Krankheitsrückfalls (adjustiertes HR = 0,5; [95 %-KI] [0,3; 0,7]) (40).

Unter den Patienten, welche einen Rückfall im ersten Jahr der Follow-up-Periode hatten, verzeichneten 52 % ([95 %-KI] [47,7; 57,9]) einen weiteren Rückfall im darauffolgenden Jahr, 73 % ([95 %-KI] [68,4; 77,5]) innerhalb der nächsten 10 Jahre und 85 % ([95 %-KI] [81,0; 88,5]) innerhalb der letzten 10 Jahre der Follow-up-Periode (40).

Nach der Erstdiagnose der CU im frühen Erwachsenenalter folgt häufig ein langwieriger Krankheitsverlauf, der von hoher Krankheitsaktivität und damit verbunden einer hohen Krankheitsprogression geprägt ist. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung befinden sich bereits 20 – 30 % der erwachsenen Patienten in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium (6, 7, 13, 40). Mit zunehmender Krankheitsdauer und anhaltender Krankheitsaktivität nimmt die körperliche Funktionsfähigkeit immer weiter ab und die Lebensqualität der Patienten mit CU

wird immens eingeschränkt. Die klinischen Merkmale der CU führen somit zu einer zunehmenden Beeinträchtigung des Alltags, der Funktionsfähigkeit und der psychischen Gesundheit betroffener Patienten; infolgedessen kommt es zu einer deutlich verminderten Lebensqualität (17-20, 41-43).

Da die CU durch eine dauerhafte, systemische Entzündung ausgelöst wird, beschränkt sich die Erkrankung nicht auf den Gastrointestinaltrakt, sodass Patienten auch extraintestinale Manifestationen aufweisen können (21). Zu den Risikofaktoren für die Entwicklung extraintestinaler Manifestationen zählen Geschlecht, zunehmendes Alter, Dauer und Aktivität der Erkrankung und der Raucherstatus. Die häufigsten extraintestinalen Manifestationen bei Patienten mit CU sind Anämie (21 %), Arthritis (21 %), primär sklerosierende Cholangitis (4 %), Stomatitis aphthosa (4 %), Uveitis anterior (4 %), Erythema nodosum (3 %), ankylosierende Spondylitis (2 %), Pyoderma gangraenosum (2 %) und Psoriasis (1 %) (44-46).

Darüber hinaus können im Bereich der Lunge, des Herzens, des Pankreas, der Nieren und der Nervenbahnen zusätzliche, aber seltene, extraintestinale Manifestationen bei Patienten mit CU auftreten.

Komplikationen

Das Kolorektalkarzinom, intraepitheliale Neoplasien, das toxische Megakolon, sowie schwere rektale Blutungen und die Perforation des Darms stellen die Hauptkomplikationen der CU dar (6).

Kolorektalkarzinom

Der Begriff kolorektales Karzinom (KRK) umfasst alle malignen Tumore des Kolons bzw. Rektums des Gastrointestinaltrakts. Mehr als 90 % der diagnostizierten Kolorektalkarzinome sind Adenokarzinome, die ihren Ursprung in epithelialen Zellen der kolorektalen Mukosa haben (47). Das Kolonkarzinomrisiko ist bei Patienten mit CU im Vergleich zur Normalbevölkerung signifikant erhöht und korreliert stark mit der Dauer der Erkrankung, der endoskopischen Ausdehnung der CU und dem Maß der Entzündungsaktivität (6, 48, 49).

Intraepitheliale Neoplasien

Als intraepitheliale Neoplasien werden histopathologische Veränderungen der Darmmukosa bezeichnet. Diese werden bei ca. 10 % der CU-Patienten diagnostiziert und stellen sogenannte präkanzeröse Läsionen dar. Aufgrund des hohen Risikos von über 40 % eines KRK bei hochgradigen intraepitheliale Neoplasien wird in den meisten Zentren die Proktokolektomie als therapeutische Konsequenz durchgeführt (50).

Toxisches Megakolon

Das toxische Megakolon ist die wohl schwerste Komplikation der CU (6, 51). Das toxische Megakolon beschreibt eine lebensgefährliche Situation, die sich durch nicht obstruktive, segmentale oder das gesamte Kolon betreffende Dilatationen von mindestens sechs cm Länge charakterisieren, die mit systemischer Toxizität einhergehen (8, 51). Obwohl das toxische Megakolon ätiologisch durch zahlreiche andere Faktoren wie z. B. Infektionen, Entzündungen,

Darmschämien, Strahlung und die Einnahme spezifischer Medikamente verursacht werden kann, bleibt eine manifestierte chronische Entzündung des Gastrointestinaltrakts die Hauptursache (8, 51, 52).

Schwere rektale Blutungen

Die schwere rektale Blutung tritt in der Regel nach der Inzidenz eines toxischen Megakolons oder nach einer Koloskopie auf. Sie ist eine häufige und schwere Komplikation der CU (6, 53).

Darmperforation

Eine intestinale Perforation tritt dann auf, wenn chronische Entzündungsreaktionen die Darmwand derart schädigen, dass sich ein Riss bildet. Diese Perforationen sind lebensgefährlich, da Inhalte des Gastrointestinaltrakts, die in der Regel eine größere Anzahl an Mikroorganismen enthalten, in das Abdomen gelangen und dort schwerwiegende Infektionen (Peritonitis) verursachen können. Die Perforation ist mit einer sehr hohen Mortalitätsrate von 50 % assoziiert (6, 51).

Diagnose und Klassifikationskriterien

Diagnose/Differenzialdiagnostik

Diagnose

Das heterogene Krankheitsbild der CU stellt eine Herausforderung für eine frühzeitige Diagnosestellung dar (6, 13). Bei vielen Patienten vergehen Jahre, bevor sie angemessen diagnostiziert werden. Die Diagnose erfolgt in der Zusammenschau von klinischen Untersuchungen, bildgebenden Verfahren und Laboranalysen.

Klinische Untersuchungen/Anamnese

Die Grundlage der Diagnose bilden eine ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung der Patienten, inklusive einer Anamnese der Reiseaktivität, eventueller Nahrungsmittelunverträglichkeiten, eventueller Kontakte mit infektiösen Durchfallerkrankungen, des Impfstatus, des Raucherstatus und der aktuellen Medikation. Die Einnahme von Antibiotika und nicht steroidaler Antirheumatika ist von besonderer Bedeutung (6). Diesbezüglich sollte die Erfassung von extraintestinalen Manifestationen an Mund, Haut, Augen und/oder Gelenken, sowie von perianalen Abszessen, Fisteln und Analfissuren Teil der Anamnese und der umfassenden körperlichen Untersuchung sein (6).

Bildgebende Verfahren

Sollte eine zweifelsfreie Diagnose, basierend auf der oben genannten Methodenkombination, nicht möglich sein, ist eine endoskopische Untersuchung mit Histologiegewinnung geboten (6, 54). Eine Ileokoloskopie mit Biopsien aus dem terminalen Ileum und allen Kolonsegmenten unter Einschluss des Rektums sollte bei Verdacht auf CU erfolgen, um eine gesicherte Diagnose und die Ausdehnung der Erkrankung festzustellen. Um das Befallsmuster zu klassifizieren und eine Ileitis terminalis Crohn weitgehend ausschließen zu können, wird eine komplette Koloskopie mit Intubation des terminalen Ileums und segmentaler Entnahme von Darmbiopsien empfohlen (6, 13). Die histopathologische Diagnostik der CU basiert auf der

synoptischen Beurteilung von Charakteristika, welche schwerpunktmäßig die Art und Verteilung der Entzündungsinfiltrate sowie die Veränderungen der Mukosa-Architektur betreffen (6, 55). Sowohl die Aktivität als auch die Krankheitsausdehnung kann außerdem durch hochauflösende transabdominelle Sonografie zuverlässig bestimmt werden (6, 56).

Laboranalyse

Bisher steht kein Biomarker zur Verfügung, mit dessen Hilfe eine CU eindeutig diagnostiziert werden könnte (6, 13). Dennoch liefert die Labordiagnostik Hinweise zur Abgrenzung anderer entzündlicher Erkrankungen. Bei Patienten mit aktiver CU sollten, neben dem Blutbild, insbesondere Parameter des Eisenhaushalts, Nierenretentionsparameter, Transaminasen, Cholestaseparameter und inflammatorische Marker (v. a. das C-reaktive Protein, CRP) erhoben werden. Die Konzentration des CRP korreliert stark mit der Ausdehnung der Erkrankung und der klinischen Aktivität (6, 57). Bei Therapieansprechen können in einer begleitenden laborchemischen Diagnostik das CRP und/oder fäkale Neutrophilenmarker als Verlaufparameter herangezogen werden (6). Um eine Abgrenzung der Symptomatik gegenüber infektiösen Ursachen zu erreichen, sollten in der initialen Diagnostik die häufigsten Erreger gastrointestinaler Entzündungen, insbesondere *Campylobacter spp.*, *Escherichia coli* 0157:H7 und *Clostridium-difficile*-Toxin A und B, ausgeschlossen werden (6, 13, 58, 59).

Differenzialdiagnostik

Die Gruppe der IBD ist heterogen und umfasst verschiedene Erkrankungen, bei denen Überlappungen in den Krankheitsmerkmalen vorliegen können. So können eine Kolitis oder Enterokolitis, ausgelöst durch eine bakterielle, virale oder parasitäre Infektion oder auch durch toxische, maligne und vaskuläre Ursachen, mit für eine CU charakteristischen Symptomen einhergehen (6, 21).

Aufgrund der Ähnlichkeit und zur Abgrenzung der Beschwerden gegenüber einer funktionellen Reizdarmsymptomatik sollte eine quantitative Bestimmung fäkaler Neutrophilenmarker (z. B. Calprotectin) durchgeführt werden (6, 60).

Bei diagnostischen Unklarheiten (z. B. Aussparung des Rektums, ungewöhnliche Symptome, endoskopische Hinweise für eine Backwash-Ileitis) sollte differenzialdiagnostisch das Vorliegen eines MC bedacht werden und entsprechend eine Diagnostik des oberen und mittleren Verdauungstrakts durchgeführt werden (6).

Klassifikation

Klassifikation der Colitis ulcerosa nach Truelove und Witts

Die 1955 publizierten Klassifikationskriterien für CU nach Truelove und Witts haben bis heute enorme klinische Bedeutung (61). Aufgrund der Einfachheit wird diese Klassifikation als primäres Verfahren angesehen, um Patienten, die eine sofortige Krankenhauseinweisung oder eine intensiviertere Therapie benötigen, zu identifizieren (6, 12, 61-63). Die Kriterien der Klassifikation nach Truelove und Witts für eine schwere CU umfassen mehr als 6 Stuhlgänge pro Tag, die mit systemischer Toxizität, gemessen an einem Puls > 90 Schläge/min oder einer Körpertemperatur > 37,8 °C oder einem Hämoglobinwert < 10,5 g/dl oder einer

Erythrozytensedimentationsrate > 30 mm/h oder einem CRP Wert > 30 mg/l einhergehen (Tabelle 3-1) (6, 12, 61).

Tabelle 3-1: Klassifikation der Colitis ulcerosa nach Truelove und Witts

Kriterium	Mild	Moderat	Schwer
Stuhlgänge pro Tag	< 4	4 oder mehr, wenn:	> 6 und
Herzfrequenz	< 90 Schläge/min	≤ 90 Schläge/min	> 90 Schläge/min oder
Körpertemperatur	< 37,5 °C	≤ 37,8 °C	> 37,8 °C oder
Hämoglobin	> 11,5 g/dl	≥ 10,5 g/dl	< 10,5 g/dl oder
Erythrozyten-sedimentationsrate	< 20 mm/h	≤ 30 mm/h	> 30 mm/h oder
CRP	Normal	≤ 30 mg/l	> 30 mg/l
CRP: C-reaktives Protein Quellen: Modifiziert nach (61, 64)			

Montreal-Klassifikationskriterien

Um ein Therapieansprechen zu quantifizieren, Krankheitsverläufe zu optimieren und Therapieoptionen patientenindividuell zu priorisieren, kann die Anwendung klinischer und/oder endoskopischer Aktivitätsindizes hilfreich sein (6). Die Klassifikation der CU nach Ausdehnung und Krankheitsaktivität entsprechend den Montreal-Kriterien ist in Tabelle 3-2 dargestellt.

Tabelle 3-2: Montreal-Klassifikation der Colitis ulcerosa

Ausmaß/Schweregrad	Anatomie/Definition
E1	Ulzerierende Proktitis Befall auf das Rektum beschränkt (proximale Ausdehnung der Entzündung distal des rektosigmoidalen Übergangs)
E2	Linksseitige (distale) CU Befall beschränkt auf den kolorektalen Abschnitt distal der linken Flexur
E3	Ausgedehnte CU (Pankolitis) Befall dehnt sich über die linke Flexur hinaus nach proximal aus
S0	Klinische Remission Asymptomatisch
S1	Milde CU ≤ 4 Stuhlgänge/Tag (mit/ohne Blutbeimischung), Fehlen systemischer Erkrankungen, Entzündungsmarker (ESR) normal
S2	Mittelschwere CU > 4 Stuhlgänge/Tag, nur minimale Anzeichen systemischer Toxizität
S3	Schwere CU ≥ 6 blutige Stuhlgänge/Tag, Pulsfrequenz ≥ 90 Schläge/min, Körpertemperatur ≥ 37,5 °C, Hämoglobin < 10,5 g/dl, ESR ≥ 30 mm/h
CU: Colitis ulcerosa; ESR: Erythrozytensedimentationsrate Quelle: Modifiziert nach (65)	

ICD-10

Gemäß der Internationalen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Diseases, ICD-10) wird die CU wie in Tabelle 3-3 dargestellt codiert.

Tabelle 3-3: ICD-10-GM

ICD-10-GM	Beschreibung
K51.0	Ulzeröse (chronische) Pankolitis
K51.2	Ulzeröse (chronische) Proktitis
K51.3	Ulzeröse (chronische) Rektosigmoiditis
K51.4	Inflammatorische Polypen des Kolon
K51.5	Linksseitige Colitis
K51.8	Sonstige Colitis ulcerosa
K51.9	Colitis ulcerosa, nicht näher bezeichnet
ICD-10-GM: Internationale Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme mit den deutschen Modifikationen	

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation für die Behandlung mit Upadacitinib sind 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 (66). Diese Patienten werden, durch Vorgabe des G-BA, in die folgenden zwei Populationen eingeteilt:

- **Population A:** Patienten, welche auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben
- **Population B:** Patienten, die auf ein Biologikum (TNF-Inhibitor oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diesen nicht vertragen haben

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Die CU ist eine heterogene und multifaktorielle Erkrankung, deren Krankheitsbild mit verschiedensten klinischen Manifestationen eine Herausforderung für eine frühzeitige Diagnosestellung und adäquate Behandlung darstellt (6, 7, 9, 10, 12, 13, 21, 24, 35-38, 42, 55). Die im Krankheitsverlauf zunehmende Symptomatik und ausgeprägte physische, aber auch psychische Belastungen, kombiniert mit einer verminderten Lebensqualität führen zu einem hohen therapeutischen Bedarf in dieser Indikation, der durch die bisher verfügbaren Behandlungsoptionen nur unzureichend gedeckt wird (3, 6, 17-20, 35, 36, 42, 43, 67).

Behandlungsmanagement und Therapieziele

Im deutschen Versorgungsalltag finden zur Behandlung der CU die Therapieempfehlungen der aktualisierten S3-Leitlinie Anwendung (6).

Die CU kann mit den derzeit 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 (6). Die Behandlung sollte so gewählt sein, dass das Erreichen und der Erhalt der Remission als primäres Therapieziel möglich ist (6, 7). Um eine signifikante Minderung dieser enormen physischen und psychosozialen Belastungen zu erreichen, bedarf es einer Langzeitremission und längerer Zeitintervalle ohne einen Krankheitsrückfall (15). Die aktuelle Studienlage unterstützt eine Korrelation zwischen dem Erreichen einer Langzeitremission und einer histoendoskopischen Heilung der Mukosa (15, 68). Ferner ist die Mukosaheilung assoziiert mit einer Reduktion der Hospitalisierungsrate, einer Vermeidung von Komplikationen und chirurgischen Eingriffen und einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität betroffener Patienten (15, 16, 68-70).

Medikamentöse Therapie

Generell stehen für die Behandlung von Patienten mit CU äußerlich anwendbare (topische) Therapeutika sowie systemisch wirksame Arzneimittel zur Verfügung. Die deutsche Leitlinie empfiehlt die Behandlung der CU an die individuellen Phasen der Erkrankung, abhängig von der Ausdehnung und Aktivität, anzupassen.

Der in Abbildung 3 dargestellte Behandlungsalgorithmus der CU stellt Empfehlungen des Krankheitsmanagements dar und berücksichtigt die lokale Ausdehnung der Entzündung, die Aktivität der Erkrankung und das patientenindividuelle Ansprechen (13).

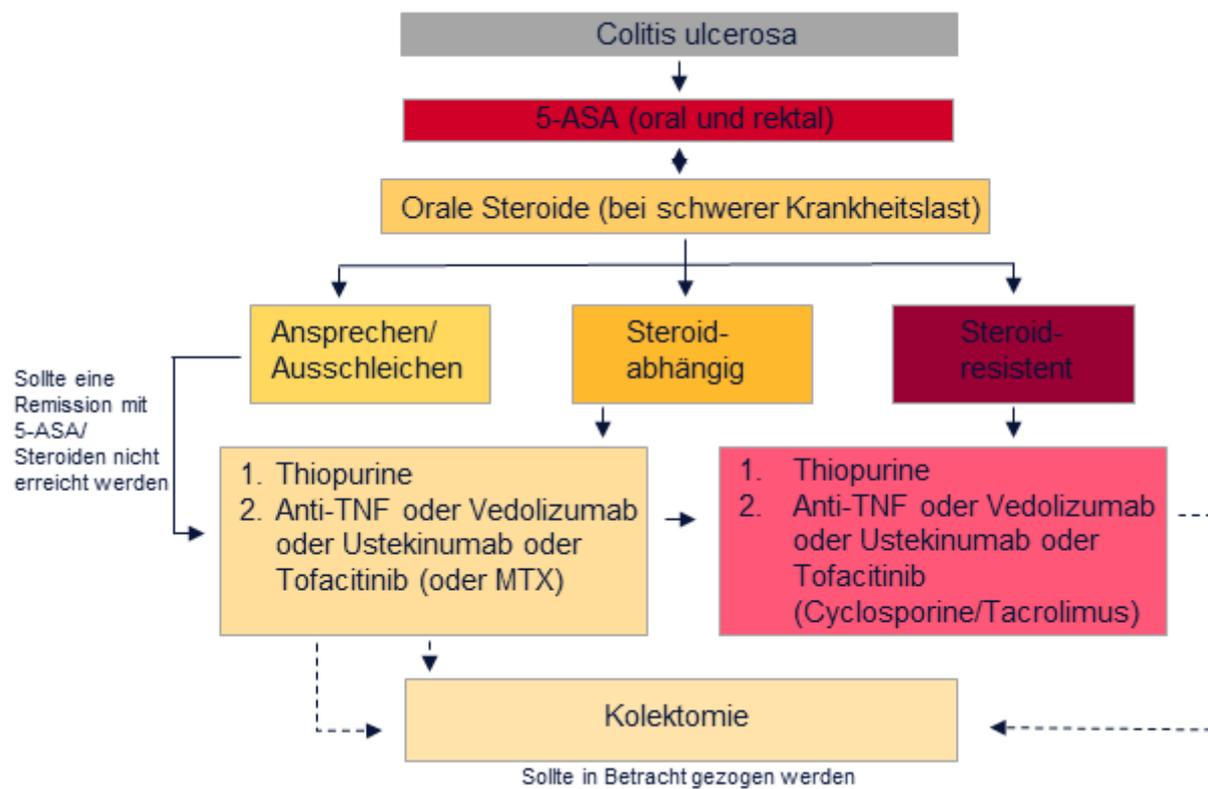


Abbildung 3: Therapiealgorithmus nach der aktualisierten S3-Leitlinie

ASA: Aminosalicylsäure; TNF: Tumornekrosefaktor; MTX: Methotrexat

Quellen: Modifiziert nach (6, 13)

Die einzelnen Therapieoptionen werden im Folgenden erläutert.

Therapieoptionen in der konventionellen Therapiesituation in Deutschland umfassen 5-Aminosalicylsäure (5-ASA), topische und systemische Kortikosteroide und nicht biologische Immunsuppressiva (Thiopurinpräparate) (6). Die Wahl einer topischen oder systemischen Anwendung dieser Wirkstoffe ist abhängig von der Ausdehnung und der Aktivität der Entzündung (6).

Bei einer leichten bis mäßigen aktiven CU ist standardmäßig eine topische Therapie mit 5-ASA angezeigt. Bei Nichtansprechen sollten topische oder systemische Steroide eingesetzt werden (6, 13). Eine systemische Steroidtherapie ist indiziert, falls eine Remission anderweitig nicht induziert werden kann oder als Erstlinientherapie einer akuten schweren CU (6, 13).

Allgemein wird die Erkrankung als mindestens mittelschwer eingestuft, sobald ein Ansprechen auf einen für leichte Krankheitsfälle vorgesehenen Wirkstoff ausbleibt (13, 37). Die Hälfte aller Patienten mit CU zeigen einen chronisch-persistierenden oder chronisch-wiederkehrenden Verlauf (39, 40). Aktuelle Leitlinien empfehlen eine therapeutisch relevante Unterscheidung zwischen einem steroidabhängigen und steroidresistenten Verlauf (6, 7, 13).

Bei einem steroidresistenten Verlauf kann eine Behandlung mit Ciclosporin oder Tacrolimus erwogen werden, zur Behandlung der steroidabhängigen CU werden Thiopurine (z. B. Azathiopurin) empfohlen (6). TNF-Inhibitoren (Infliximab, Adalimumab und Golimumab), der Integrin-Inhibitor Vedolizumab oder der panJAK-Inhibitor Tofacitinib sowie der IL-23/-12-Inhibitor Ustekinumab kommen zur Therapie beider Verlaufsformen in Frage. Bei steroidabhängigem Verlauf wird in Ausnahmefällen auch Methotrexat (MTX) zum Remissionserhalt empfohlen (Abbildung 3) (6, 7, 71, 72). Die genannten biologischen Therapien werden vor allem dann eingesetzt, wenn kein ausreichendes Ansprechen auf eine konventionelle Therapie erreicht werden konnte oder eine Unverträglichkeit gegenüber einer konventionellen Therapie besteht (6, 7, 73-78).

Eine aktuelle Netzwerk-Meta-Analyse, welche 29 Studien und 10.061 Patienten umfasste, analysierte die Wirksamkeit einer Induktionstherapie mit einem Biologikum oder Small-molecule-Wirkstoff bei aktiver CU. In dieser Analyse konnte gezeigt werden, dass Upadacitinib in der Induktion einer klinischen Remission allen anderen Interventionen signifikant überlegen ist (16). Dies konnte auch in einer weiteren Netzwerk-Meta-Analyse, welche 28 klinische Studien und 12.504 Patienten einschloss, bestätigt werden: Upadacitinib war in der Induktion einer klinischen Remission sowohl bei TNF-Inhibitor-erfahrenen (RR = 0,78; [95 %-KI] [0,72; 0,85]; p-Wert = 0,99) als auch bei TNF-Inhibitor-naiven Patienten (RR = 0,69; [95 %-KI] [0,61; 0,78]; p-Wert = 0,99) allen Vergleichsinterventionen überlegen (RR = 0,73; [95 %-KI] [0,68; 0,80]; p-Wert = 0,98) (79).

Limitationen

Bei der CU handelt es sich um eine chronisch-progredierende Erkrankung des Gastrointestinaltrakts, die eine langfristige Behandlung der Patienten erforderlich macht. Bisher steht keine Therapieoption zur Verfügung, die eine dauerhafte Remission bei allen Patienten erzielen kann. Gründe hierfür sind eine nicht ausreichende Wirksamkeit per se, die Entwicklung von Unverträglichkeiten und/oder ein primärer bzw. sekundärer Wirkverlust.

Bezüglich des Wirkverlusts konnte in zwei randomisierten Studien der Indikation CU gezeigt werden, dass bei 60 % der Patienten keine Remission erreicht bzw. nicht dauerhaft erhalten werden konnte (72, 80). Darüber hinaus glaubten 60 % der Patienten, welche sich in Remission befanden, dass krankheitsspezifische Symptome auch zur Remission gehören (81). Es besteht daher weiterhin ein sehr hoher Bedarf an alternativen Behandlungsmöglichkeiten.

Systemische Steroide werden, trotz eines ungünstigen Nebenwirkungsprofils, für die Induktion einer Remission in Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU in der klinischen Praxis angewendet, und besitzen einen hohen Stellenwert im Therapiealgorithmus (6, 7).

Je länger die Dauer der Einnahme und die Höhe der Dosis ist, desto ausgeprägter können diese Nebenwirkungen ausfallen (82). Im Hinblick auf eine Erhaltungstherapie, steht für die Beurteilung der Steroide keine Evidenz zur Verfügung, weshalb Steroide in der Langzeittherapie nicht eingesetzt werden sollten (6). Aufgrund des stark beeinträchtigenden Nebenwirkungsprofils, hier insbesondere die Entwicklung von Bluthochdruck, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus, Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren und

Osteoporose, sind Kortikosteroide nicht zum Remissionserhalt empfohlen und das Erreichen einer kortikosteroidfreien Remission hat höchste Priorität (7, 82, 83). Nach wie vor besteht jedoch ein großer therapeutischer Bedarf für steroidsparende, remissionserhaltende Therapien, da trotz Einführung der Biologika Therapien der Steroidgebrauch nicht gesunken ist (84, 85).

Die Wirkstoffklasse der TNF-Inhibitoren zeigen in randomisierten Studien und in Beobachtungsstudien, dass das primäre Nichtansprechen bei 20 – 40 % bzw. 10 – 20 % lag (86, 87). Folglich sprachen bis zu 40 % der behandelten Patienten primär nicht auf eine TNF-Inhibitor-Therapie an. Häufig kommt es neben dem primären Wirkverlust durch eine Bildung von Auto-Antikörpern zu einem sekundären Wirkverlust des Ansprechens. Im Hinblick auf das Erreichen einer Mukosaheilung wurde eine therapeutische Decke erreicht, sodass in klinischen Studien max. 25 – 46 % der Patienten der Interventionsarme das wichtige Therapieziel einer Mukosaheilung erreichen (88-90). Aufgrund einer Vielzahl an Kontraindikationen ist diese Wirkstoffklasse nur einer bestimmten Patientengruppe zugänglich (73, 74, 77).

Für den Integrin-Inhibitor Vedolizumab zeigte sich in zwei Beobachtungsstudien, dass das Nichtansprechen bei ~50 % lag (91, 92). Folglich sprach die Hälfte der behandelten Patienten primär nicht auf eine Vedolizumab-Therapie an. In der GEMINI 1 Studie konnte unter Vedolizumab eine Mukosaheilungsrate von bis zu 56 % erreicht werden, allerdings betrug in dieser Studie die entsprechende Rate für Placebo 20 % (80). Darüber hinaus konnte keine systemische immunsuppressive Wirkung festgestellt werden, was Vedolizumab zu einem selektiven gastrointestinalen Wirkstoff macht. Wichtige Indikationen, die gegen eine Therapie mit Vedolizumab sprechen, sind sowohl aktive schwere Infektionen als auch opportunistische Infektionen (75).

Ustekinumab ist ein monoklonaler Antikörper, der zielgerichtet an die P40-Untereinheit von IL-23 und IL-12 bindet und dessen Wirksamkeit in der Induktion und Erhaltung einer Remission in randomisierten Studien gezeigt werden konnte (93). Ustekinumab zeichnet sich nicht nur durch eine rasche Induktion einer Remission aus, sondern auch durch ein unauffälliges Nebenwirkungsprofil in der Langzeittherapie (13). Dennoch zeigte sich in einer randomisierten klinischen Studie, dass das primäre Nichtansprechen bei 48 – 66 % lag (94). Mehr als die Hälfte der behandelten Patienten sprach primär nicht auf eine Ustekinumab-Therapie an. Auch das Therapieziel einer Mukosaheilung konnten mehr als 50 % der Patienten nicht erzielen (72).

Tofacitinib ist ein oral anzuwendender panJAK-Inhibitor, dessen Wirksamkeit in der Behandlung der moderaten bis schweren aktiven CU in drei randomisierten, placebokontrollierten Studien gezeigt wurde (13, 71). In der Octave-Studie wurde eine Remissionsrate von 34 % bzw. 41 % für 5 mg respektive 10 mg Tofacitinib erreicht. Demnach erreichen mind. 60 % der behandelten Patienten unter Tofacitinib keine klinische Remission (71). Die Mukosaheilung wurde in der Studie als sekundärer Endpunkt erfasst (71). Es zeigte sich, dass 37,4 % der Patienten im 5 mg Tofacitinib-Behandlungsarm und 45,7 % der Patienten im 10 mg Tofacitinib-Behandlungsarm eine Heilung der Mukosa verzeichnen konnten. Somit sprach mehr als die Hälfte der Patienten primär nicht auf eine Tofacitinib-Behandlung an (71).

Deckung des therapeutischen Bedarfs in der Zielpopulation durch Upadacitinib

Die reale Krankheitslast für Patienten mit CU reicht weit über die physischen Symptome hinaus. Neben den pathogenetischen Konsequenzen der CU, müssen sich Patienten mit zahlreichen psychologischen Konsequenzen der Erkrankung, u. a. Angstzuständen und Depressionen sowie sozialer Isolation und dem Gefühl des Kontrollverlusts auseinandersetzen (18, 41, 43, 95).

Patienten mit aktiver mittelschwerer bis schwerer CU benötigen eine kontinuierliche systemische Therapie zur langfristigen Krankheitskontrolle und zur Reduktion der krankheitsbedingten Symptomatik. Kurzfristige systemische Therapien wie Kortikosteroide, die für die Patienten im Anwendungsgebiet indiziert sind, können aufgrund des ungünstigen Sicherheitsprofils nicht als Langzeitbehandlung empfohlen werden (6, 67, 82). Mit den bisher zugelassenen Langzeitbehandlungen ist jedoch in Bezug auf die wichtigen Therapieziele der klinischen Remission und der Mukosaheilung eine therapeutische Decke erreicht. Entsprechend besteht weiterhin ein sehr hoher Bedarf an neuen Therapieoptionen für diese Patienten.

Mit der Zulassung von Upadacitinib werden die Therapiemöglichkeiten um Wirkstoff, der den therapeutischen Bedarf der Patienten mit der stark belastenden Erkrankung adressiert, ergänzt.

Ein umfangreiches Studienprogramm zur Sicherheit und Wirksamkeit zeigt ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil von Upadacitinib. In den Studien konnte eine signifikant bessere Wirksamkeit von Upadacitinib im Vergleich zu Placebo in primären und sekundären Endpunkten gezeigt werden. Im Rahmen der Untersuchungen zur Verträglichkeit zeigte sich ein konstantes, gut charakterisiertes Sicherheitsprofil. Ein indirekter Vergleich von Upadacitinib gegenüber der ZVT Ustekinumab zeigt über die betrachteten Wirksamkeitsendpunkte hinweg starke signifikante Vorteile zu Gunsten von Upadacitinib. In der Sicherheit zeigten sich im indirekten Vergleich keine signifikanten Unterschiede zwischen Upadacitinib und Ustekinumab. Aufgrund der überlegenen Wirksamkeit und des konstanten Sicherheitsprofils bietet eine Upadacitinib-Therapie einen erheblichen Mehrwert für Patienten mit CU.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Upadacitinib wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben (66).

Die Patientenzahlen werden ausgehend von der Gesamtbevölkerung hergeleitet (96). Dem Modul 3A des Nutzendossiers für Filgotinib kann die aktuellste und bestverfügbare Evidenz zur Schätzung der Prävalenz der CU in Deutschland entnommen werden (97).

Diese aktualisierten Annahmen zur Obergrenze der Prävalenz wurden einer GKV-Routinedatenanalyse von Müller et al. (Berichtszeitraum 2015 – 2019) (98) entnommen, während die Bestimmung der Untergrenze in Ermangelung von Daten aus aktuellen populationsbasierten Studien auf der GKV-Routinedatenanalyse von Hein et al. (Berichtszeitraum 2001 – 2010) beruht (99).

Die Berechnungen zur Prävalenz und Inzidenz in dem vorliegenden Dossier wurden mit Excel durchgeführt und basieren auf gerundeten Zahlen (100).

Prävalenz der Colitis ulcerosa in Deutschland

Die Prävalenz der CU bei erwachsenen Patienten wird ausgehend von der Gesamtbevölkerung in Deutschland hergeleitet (Abbildung 4):

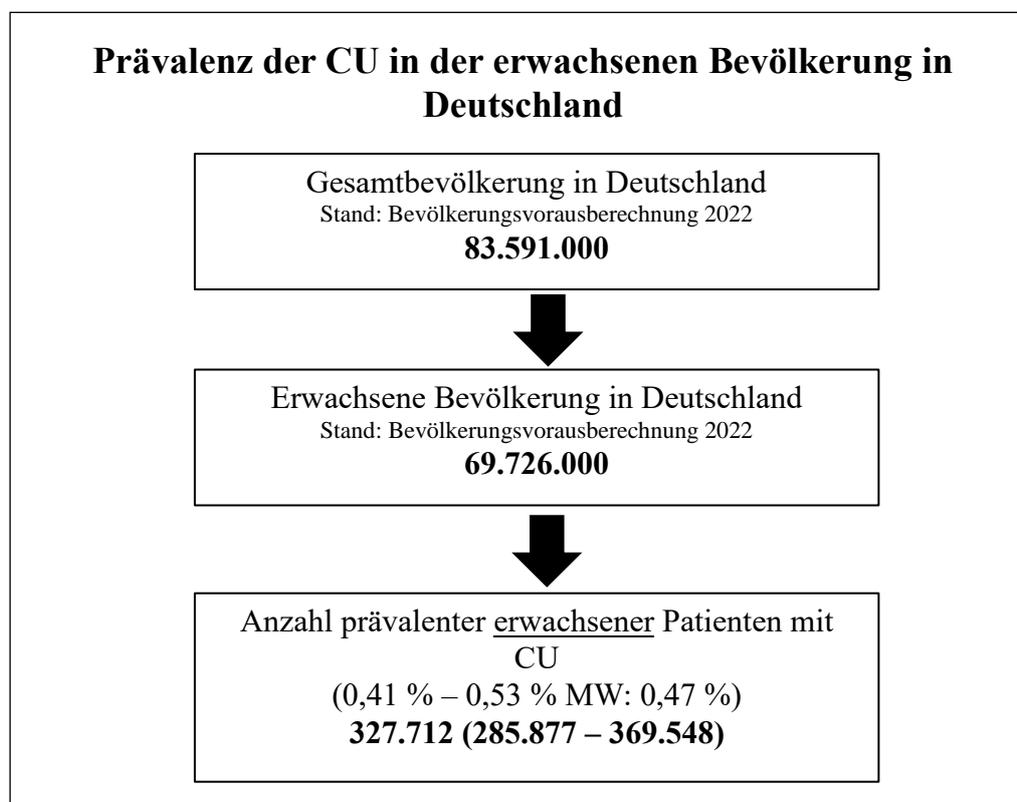


Abbildung 4: Herleitung der Prävalenz der CU

CU: Colitis ulcerosa; MW: Mittelwert

Quellen: (96, 98-100)

Prävalenz der Colitis ulcerosa in der erwachsenen deutschen Bevölkerung

Eine mittlere Prävalenzrate der CU von 0,47 % (0,41 % – 0,53 %) der Gesamtbevölkerung kann auf der Grundlage der Ober- und Untergrenze der GKV-Datenanalysen von Müller et al. (98) und Hein et al. (99) berechnet werden.

Angewendet auf die Gesamtbevölkerung (Abbildung 4) bzw. die erwachsene Bevölkerung von 69.726.000 (Stand: Bevölkerungsvorausberechnung 2022) entspricht dies 327.712 (285.877 – 369.548) prävalenten erwachsenen Patienten mit CU in Deutschland im Jahr 2022 (Tabelle 3-4) (100).

Tabelle 3-4: Herleitung der Prävalenz erwachsener Patienten mit CU in Deutschland

Population	Anzahl
Gesamtbevölkerung in Deutschland Stand: Bevölkerungsvorausberechnung 2022	83.591.000
Erwachsene Bevölkerung in Deutschland Stand: Bevölkerungsvorausberechnung 2022	69.726.000
Anzahl prävalenter erwachsener Patienten mit CU 0,41 % – 0,53 % MW: 0,47 %	327.712 (285.877 – 369.548)
CU: Colitis ulcerosa; MW: Mittelwert Quellen: (96, 98-100)	

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Eine orientierende Recherche erbrachte keine Hinweise darauf, dass die Prävalenzverteilung nach Alter und Geschlecht von der im Modul 3B des Tofacitinib-Dossiers berichteten abweicht (101). Es liegt somit eine Gleichverteilung der Prävalenz auf die Geschlechter vor. Hinsichtlich des Alters lässt sich ein Prävalenzhoch zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr verzeichnen (102).

Inzidenz der Colitis ulcerosa in Deutschland

Entgegen den gleichbleibenden Inzidenzraten in Europa und Nordamerika in den letzten Jahren wurde ein Anstieg der Inzidenz in allen Altersgruppen in den neuindustrialisierten Ländern verzeichnet (13, 38, 103, 104). Innerhalb der Europäischen Union (EU) zeichnet sich ein leichter Ost-West-Gradient der CU Inzidenz ab (105).

Die Schätzung der 12-Monats-Inzidenz der CU bei Patienten in Deutschland beläuft sich auf 4 pro 100.000 Personen (0,004 %) (13, 106). Ein Inzidenzhoch von 4.5/100.000 Personen wird, stratifiziert nach dem Alter, zwischen dem 25. und 35. Lebensjahr erreicht (13).

Angewendet auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland (Bevölkerungsvorausberechnung 2022) von 83.591.000 ergeben sich 3.344 neuerkrankte CU-Patienten in 2022 (Tabelle 3-5) (100, 107).

Da die einzelnen Krankheitsschübe mehrere Jahre auseinanderliegen können und kein eigener ICD-10-Code für eine Neuerkrankung vorliegt, ist die Angabe der Inzidenz der CU mit sehr hohen Unsicherheiten behaftet.

Tabelle 3-5: Inzidenz der Colitis ulcerosa in Deutschland

Population	Anzahl
Gesamtbevölkerung in Deutschland Stand: Bevölkerungsvorausberechnung 2022	83.591.000
Anzahl inzidenter erwachsener Patienten mit CU 0,004 %	3.344
CU: Colitis ulcerosa Quellen: (13, 106)	

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Es liegen derzeit keine gesicherten Prognosen zur Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz der CU in Deutschland in den nächsten fünf Jahren in der Literatur vor.

Die zukünftige Veränderung der Patientenzahlen beruht somit einerseits auf der sich verändernden erwachsenen Bevölkerungszahl (Tabelle 3-6, Tabelle 3-7) (13, 42, 103). Andererseits wurde in einer Kassendatenauswertung der Barmer GEK zwischen 2008 und 2010 ein Anstieg der Prävalenz der CU von 304 auf 327 Fälle/100.000 Versicherter festgestellt, was einer durchschnittlichen Prävalenzsteigerungsrate von 3,80 % pro Jahr entspricht (108). Somit wird die Prävalenz von 0,47 % (2022), unter Berücksichtigung der Steigerungsrate von 3,80 % und der sich verändernden erwachsenen Bevölkerungszahl für die nächsten fünf Jahre fortgeschrieben.

Tabelle 3-6: 5-Jahres-Prognose für die 1-Jahres-Prävalenz der CU in der erwachsenen deutschen Bevölkerung

Jahr	Erwachsene Bevölkerung ^a	Prävalenz der CU
2022	69.726.000	327.712 (285.877 – 369.548)
2023	69.708.000	340.077 (296.663 – 383.492)
2024	69.658.000	352.747 (307.716 – 397.779)
2025	69.600.000	365.847 (319.143 – 412.551)
2026	69.526.000	379.345 (330.918 – 427.772)
2027	69.431.000	393.222 (343.024 – 443.421)

CU: Colitis ulcerosa
a: Die Werte basieren auf der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland; Variante 2 Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung (G2, L2, W2).
Quellen: (100, 108-110)

Für die Entwicklung der Inzidenz konnten keine aktuellen Prognosen für Deutschland identifiziert werden. Es wird daher von einer gleichbleibenden Inzidenz von 0,004 % ausgegangen (106, 108) (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: 5-Jahres-Prognose für die 1-Jahres-Inzidenz der CU in der deutschen Gesamtbevölkerung

Jahr	Bevölkerung	Inzidenz der CU
2022	83.591.000	3.344
2023	83.654.000	3.346
2024	83.682.000	3.347
2025	83.674.000	3.347
2026	83.631.000	3.345
2027	83.575.000	3.343

CU: Colitis ulcerosa
Quellen: (100, 109, 110)

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt

3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) ^{a,b}	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) ^{a,b}
Upadacitinib	Zielpopulation^{a,b}	
	17.041 (11.149 – 24.021)	14.996 (9.811 – 21.138)
	Population A^{a,c}	
	11.247 (7.358 – 15.854)	9.897 (6.475 – 13.952)
	Population B^{a,d}	
	5.794 (3.791 – 8.167)	5.099 (3.336 – 7.187)
<p>a: Bei der Herleitung der Patientenzahlen wurde grundsätzlich mit gerundeten Werten gerechnet. b: 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 c: 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 d: 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; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; TNF: Tumornekrosefaktor</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Upadacitinib ist zugelassen für die 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 (66). Die Zielpopulation wird in zwei Patientenpopulationen unterteilt (Tabelle 3-8). Im Folgenden werden die einzelnen Schritte zur Herleitung der Zielpopulation sowie der Populationen A und B beschrieben. Für die Herleitung der Zielpopulation werden für die jeweiligen Schritte die bestverfügbaren Quellen herangezogen. Für die Bestimmung der Prävalenzrate und dem Anteil der Patienten, die für eine Biologika Therapie in Fragen kommen, stellt die GKV-Datenanalyse von Müller et al. aus dem Filgotinib-Dossier auf Grund der

Aktualität der Daten die repräsentativste Quelle dar (97, 98). Diese wird als Obergrenze für die entsprechenden Schritte der Prävalenzbestimmung herangezogen. Zur Bestimmung der Anteile für Population A und B werden Angaben der GKV-Datenanalyse aus Modul 3B des Tofacitinib-Dossiers herangezogen, da diese für die Bestimmung der Populationsanteile die repräsentativste Quelle darstellt. Der G-BA hat diese Annahmen aus dem Tofacitinib-Dossier in seinem Beschluss zitiert (109).

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

Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation sowie in den Populationen A und B in der Gesamtbevölkerung bzw. in der GKV werden nachfolgend ausgehend von der Anzahl prävalenter erwachsener Patienten mit CU hergeleitet (Abbildung 5):

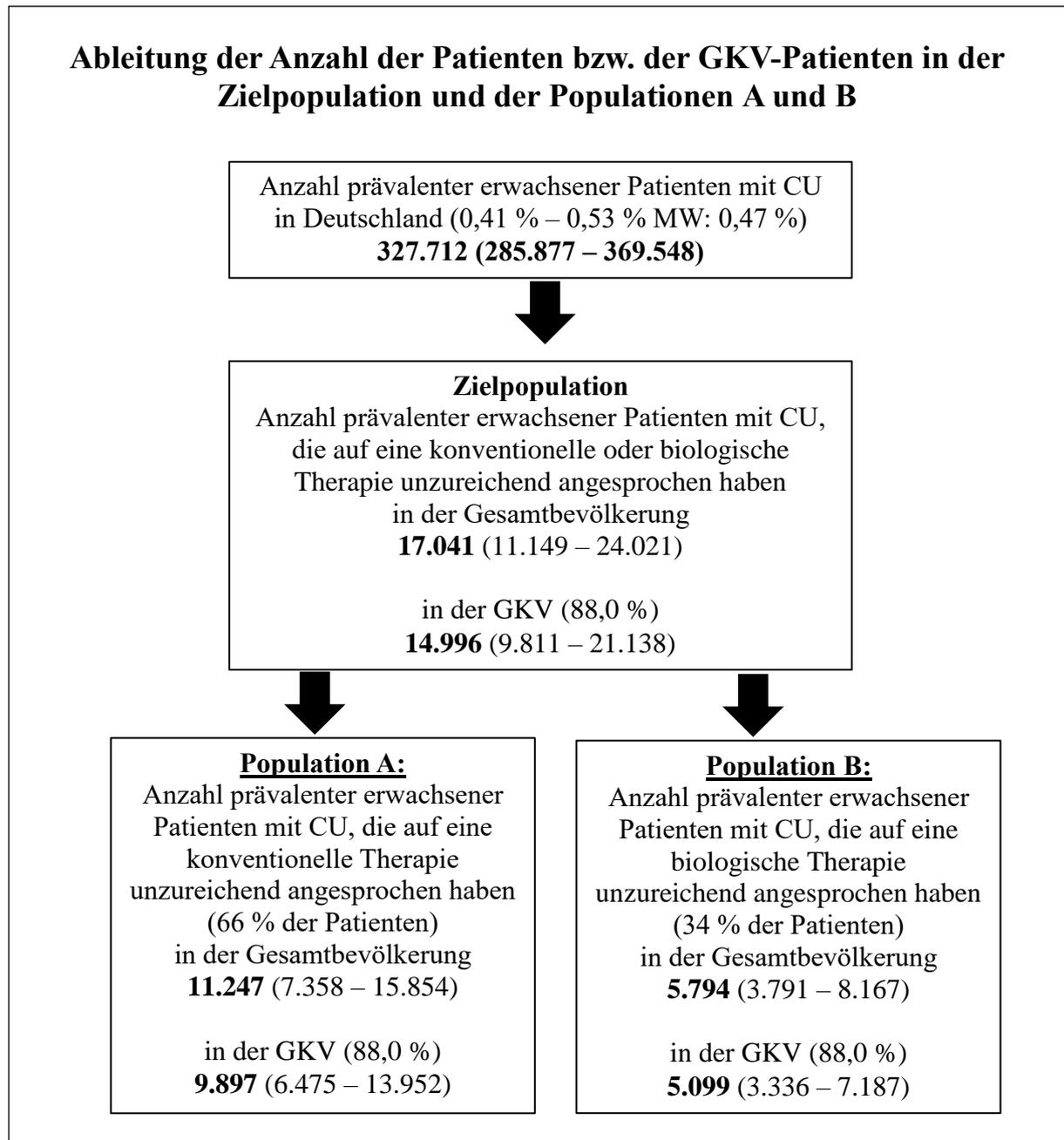


Abbildung 5: Ableitung der Anzahl der Patienten bzw. der GKV-Patienten in der Zielpopulation und der Populationen A und B

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; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung. MW: Mittelwert; TNF: Tumornekrosefaktor

Quellen: (98-101, 111)

Die verschiedenen Schritte der Herleitung der Patientenzahlen der Populationen werden im Folgenden detailliert beschrieben.

Schritt 1: Prävalenz erwachsener Patienten mit aktiver CU

Zur Bestimmung der Prävalenzrate wird als Obergrenze die GKV-Routinedatenanalyse (Beobachtungszeitraum: 2015 – 2019) aus dem Modul 3A des Filgotinib-Dossiers herangezogen. In dieser Analyse von Müller et al. wird eine Prävalenzrate von 0,53 % bestimmt. Als Untergrenze wird in Ermangelung von Daten aus aktuellen populationsbasierten Studien analog zu dem Vorgehen im Filgotinib-Dossier die GKV-Routineanalyse von Hein et al. mit einer Prävalenzrate von 0,41 % herangezogen. Es ergibt sich somit rechnerisch ein Mittelwert von 0,47 %. Verrechnet man die Prävalenzraten mit dem Anteil der Bevölkerung ab 18 Jahren, beträgt die geschätzte Anzahl erwachsener Patienten mit CU in Deutschland, wie auch in Abschnitt 3.2.3 berichtet, insgesamt 327.712 (285.877 – 369.548) (96, 98-100).

Schritt 2: Prävalenz der erwachsenen Patienten mit aktiver CU, für die eine Therapie mit einem Biologikum oder JAK-Inhibitor angezeigt ist

In der GKV-Routinedatenanalyse von Müller et al. 2021 betrug der Anteil an Patienten, die 2019 in Behandlung mit einem Biologikum waren, 6,50 % aller prävalenten CU-Patienten (98). Dieser Wert stellt auf Grund der aktuellsten Datenquelle die Obergrenze für die Herleitung der Zielpopulation dar. Die GKV-Datenanalyse im Barmer GEK Arzneimittelreport 2016 erbrachte für das Berichtsjahr 2014 einen Wert von 3,90 % aller prävalenten CU-Patienten unter biologischer Therapie (111). Dieser Wert soll als Untergrenze für die Herleitung der Zielpopulation dienen. Es ergibt sich somit rechnerisch ein Mittelwert von 5,20 %. Zur Bestimmung des GKV-Anteils der jeweiligen Populationen werden die entsprechenden Anteile der Gesamtbevölkerung mit dem prozentualen Anteil der GKV-Versicherten (88,00 %) multipliziert (112). Es ergeben sich demnach insgesamt 17.041 (11.149 – 24.021) Patienten in der Gesamtbevölkerung in Deutschland im Jahr 2022 bzw. 14.996 (9.811 – 21.138) Patienten in der GKV (100).

Schritt 3: Bestimmung der Prävalenz der erwachsenen Patienten mit aktiver CU, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie (Population A) bzw. unzureichend auf eine Behandlung mit einem Biologikum (Population B) angesprochen haben

Der G-BA hat die Zielpopulation in zwei Populationen A und B, stratifiziert nach der Vorbehandlung mit einer biologischen Therapie, unterschieden (113). Basierend auf der in Schritt 2 hergeleiteten Prävalenz kann die Anzahl der Patienten bestimmt werden, die ein Nichtansprechen auf eine vorangegangene konventionelle Therapie (Population A) hatten und somit erstmalig für eine Behandlung mit einem Biologikum oder einem JAK-Inhibitor in Frage kommen bzw. die Anzahl der Patienten die unzureichend auf eine vorangegangene biologische Therapie angesprochen haben (Population B). Für die Herleitung der Anteile für die zwei Populationen wird die hierfür repräsentativste Quelle, die GKV-Datenanalyse des Tofacitinib-Dossiers, herangezogen. In dieser Analyse wurden Anteile von 66 % (konventionell-vorbehandelte Patienten) bzw. 34 % (biologisch-vorbehandelte Patienten) der Zielpopulation bestimmt (101). Insgesamt ergeben sich daraus 11.247 (7.358 – 15.854) Patienten in der Gesamtbevölkerung bzw. 9.897 (6.475 – 13.952) Patienten in der GKV für Population A und

5.794 (3.791 – 8.167) Patienten in der Gesamtbevölkerung bzw. 5.099 (3.336 – 7.187) Patienten in der GKV für Population B (100). Die Angaben beziehen sich jeweils auf die erwachsene deutsche Bevölkerung (Stand Bevölkerungsvorausberechnung 2022) (110).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Upadacitinib	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)
CU: Colitis ulcerosa; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für die Zielpopulation von Upadacitinib (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) liegt ein erheblicher Zusatznutzen vor. Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in der GKV liegt bei 14.996 (9.811 – 21.138) (siehe Abbildung 5 und Tabelle 3-9). Es wird auf dieselben Quellen, die in Abschnitt 3.2.3 und Abschnitt 3.2.4 verwendet und zitiert wurden, verwiesen.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Zur Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs wurden vorwiegend Übersichtsartikel, aber auch die aktuelle deutsche S3-Leitlinie zur Therapie der CU verwendet. Eine systematische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt. Ergänzend wurden Fachinformationen der entsprechend angeführten Wirkstoffe herangezogen.

Zur Berechnung der Prävalenz und Inzidenz der CU sowie der Herleitung der Populationen in den Abschnitten 3.2.3 bis 3.2.5 wurden vorhergehende frühe Nutzenbewertungen und die dazugehörigen G-BA-Beschlüsse berücksichtigt sowie eine orientierende Recherche in PubMed durchgeführt. Zur Bestimmung der Bevölkerungsgröße in Deutschland sowie des Anteils GKV-versicherter Patienten wurde auf verfügbare Daten des Bundesgesundheitsministeriums bzw. des Statistischen Bundesamtes zurückgegriffen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen

allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Harris C, Cummings JRF. JAK1 inhibition and inflammatory bowel disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(Supple 2):ii45-ii51.
2. Kiernan MG, Coffey JC, Sahebally SM, Tibbitts P, Lyons EM, O'Leary E, et al. Systemic Molecular Mediators of Inflammation Differentiate Between Crohn's Disease and Ulcerative Colitis, Implicating Threshold Levels of IL-10 and Relative Ratios of Pro-inflammatory Cytokines in Therapy. *J Crohns Colitis*. 2020;14(1):118-29.
3. Ben Ghezala I, Charkaoui M, Michiels C, Bardou M, Luu M. Small Molecule Drugs in Inflammatory Bowel Diseases. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(7).
4. Cordes F, Foell D, Ding JN, Varga G, Bettenworth D. Differential regulation of JAK/STAT-signaling in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2020;26(28):4055-75.
5. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Ulcerative Colitis. Stand: 28. Juni 2018. 2018. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-development-new-medicinal-products-treatment-ulcerative-colitis-revision-1_en.pdf. [Zugriff am: 08.06.2022]
6. Kucharzik T, Dignass AU, Atreya R, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa - Living Guideline. *Z Gastroenterol*. 2020;58(12):e241-e326.
7. Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2022;16(1):2-17.
8. Gajendran M, Loganathan P, Jimenez G, Catinella AP, Ng N, Umapathy C, et al. A comprehensive review and update on ulcerative colitis. *Dis Mon*. 2019;65(12):100851.
9. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017;389(10080):1756-70.
10. Kobayashi T, Siegmund B, Le Berre C, Wei SC, Ferrante M, Shen B, et al. Ulcerative colitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):74.
11. Degasperi GR. Mucosal Immunology in the Inflammatory Bowel Diseases. Stand: 11. November 2019. 2019. Verfügbar unter: <https://www.intechopen.com/chapters/70005>. [Zugriff am: 08.06.2022]
12. Feuerstein JD, Moss AC, Farraye FA. Ulcerative Colitis. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(7):1357-73.
13. Kucharzik T, Koletzko S, Kannengiesser K, Dignass A. Ulcerative Colitis-Diagnostic and Therapeutic Algorithms. *Dtsch Arztebl Int*. 2020;117(33-34):564-74.
14. Shah SC, Colombel JF, Sands BE, Narula N. Mucosal Healing Is Associated With Improved Long-term Outcomes of Patients With Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(9):1245-55 e8.
15. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(3):384-413.
16. Lasa JS, Olivera PA, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a

- systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7(2):161-70.
17. Armuzzi A, Liguori G. Quality of life in patients with moderate to severe ulcerative colitis and the impact of treatment: A narrative review. *Dig Liver Dis.* 2021;53(7):803-8.
 18. O'Hagan P, Limdi J, Akbar A, Tucknott S, Kahol DN. Ulcerative colitis: understanding the impact of ulcerative colitis on everyday life and exploring the unmet needs of patients. *Current Medical Research and Opinion.* 2021;37(11):1901-11.
 19. Williet N, Sarter H, Gower-Rousseau C, Adrianjafy C, Olympe A, Buisson A, et al. Patient-reported Outcomes in a French Nationwide Survey of Inflammatory Bowel Disease Patients. *J Crohns Colitis.* 2017;11(2):165-74.
 20. Van Assche G, Peyrin-Biroulet L, Sturm A, Gisbert JP, Gaya DR, Bokemeyer B, et al. Burden of disease and patient-reported outcomes in patients with moderate to severe ulcerative colitis in the last 12 months - Multicenter European cohort study. *Dig Liver Dis.* 2016;48(6):592-600.
 21. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet.* 2007;369(9573):1641-57.
 22. Furey TS, Sethupathy P, Sheikh SZ. Redefining the IBDs using genome-scale molecular phenotyping. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(5):296-311.
 23. Wang L, Hu Y, Song B, Xiong Y, Wang J, Chen D. Targeting JAK/STAT signaling pathways in treatment of inflammatory bowel disease. *Inflamm Res.* 2021;70(7):753-64.
 24. Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2011;365(18):1713-25.
 25. Belkaid Y, Harrison OJ. Homeostatic Immunity and the Microbiota. *Immunity.* 2017;46(4):562-76.
 26. Coskun M, Salem M, Pedersen J, Nielsen OH. Involvement of JAK/STAT signaling in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Pharmacol Res.* 2013;76:1-8.
 27. O'Shea JJ, Schwartz DM, Villarino AV, Gadina M, McInnes IB, Laurence A. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. *Annu Rev Med.* 2015;66:311-28.
 28. Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, Ward M, Gadina M, O'Shea JJ. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2017;16(12):843-62.
 29. Clark JD, Flanagan ME, Telliez JB. Discovery and development of Janus kinase (JAK) inhibitors for inflammatory diseases. *J Med Chem.* 2014;57(12):5023-38.
 30. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology.* 2021;160(5):1570-83.
 31. Galien R. Janus kinases in inflammatory bowel disease: Four kinases for multiple purposes. *Pharmacol Rep.* 2016;68(4):789-96.
 32. O'Shea J J. Targeting the Jak/STAT pathway for immunosuppression. *Ann Rheum Dis.* 2004;63 Suppl 2:ii67-ii71.
 33. Barreiro-de Acosta M, Vallejo N, de la Iglesia D, Uribarri L, Baston I, Ferreira-Iglesias R, et al. Evaluation of the Risk of Relapse in Ulcerative Colitis According to the Degree of Mucosal Healing (Mayo 0 vs 1): A Longitudinal Cohort Study. *J Crohns Colitis.* 2016;10(1):13-9.

34. Reinink AR, Lee TC, Higgins PD. Endoscopic Mucosal Healing Predicts Favorable Clinical Outcomes in Inflammatory Bowel Disease: A Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(8):1859-69.
35. Cottone M, Scimeca D, Mocciaro F, Civitavecchia G, Perricone G, Orlando A. Clinical course of ulcerative colitis. *Dig Liver Dis.* 2008;40 Suppl 2:S247-52.
36. Eisenstein M. Ulcerative colitis: towards remission. *Nature.* 2018;563(7730):S33.
37. Ordas I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet.* 2012;380(9853):1606-19.
38. Baumgart DC. The diagnosis and treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106(8):123-33.
39. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, Aadland E, Hoie O, Cvancarova M, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol.* 2009;44(4):431-40.
40. Monstad IL, Solberg IC, Cvancarova M, Hovde O, Henriksen M, Huppertz-Hauss G, et al. Outcome of Ulcerative Colitis 20 Years after Diagnosis in a Prospective Population-based Inception Cohort from South-Eastern Norway, the IBSEN Study. *J Crohns Colitis.* 2021;15(6):969-79.
41. Bernklev T, Jahnsen J, Henriksen M, Lygren I, Aadland E, Sauar J, et al. Relationship between sick leave, unemployment, disability, and health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12(5):402-12.
42. Dignass A, Waller J, Cappelleri JC, Modesto I, Kisser A, Dietz L, et al. Living with ulcerative colitis in Germany: a retrospective analysis of dose escalation, concomitant treatment use and healthcare costs. *J Med Econ.* 2020;23(4):415-27.
43. Knowles SR, Keefer L, Wilding H, Hewitt C, Graff LA, Mikocka-Walus A. Quality of Life in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analyses-Part II. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(5):966-76.
44. Taleban S, Li D, Targan SR, Ippoliti A, Brant SR, Cho JH, et al. Ocular Manifestations in Inflammatory Bowel Disease Are Associated with Other Extra-intestinal Manifestations, Gender, and Genes Implicated in Other Immune-related Traits. *J Crohns Colitis.* 2016;10(1):43-9.
45. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, Pittet V, Prinz Vavricka BM, Zeitz J, et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(1):110-9.
46. Vavricka SR, Rogler G, Gantenbein C, Spoerri M, Prinz Vavricka M, Navarini AA, et al. Chronological Order of Appearance of Extraintestinal Manifestations Relative to the Time of IBD Diagnosis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(8):1794-800.
47. Fleming M, Ravula S, Tatishchev SF, Wang HL. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. *J Gastrointest Oncol.* 2012;3(3):153-73.
48. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut.* 2001;48(4):526-35.
49. Gupta RB, Harpaz N, Itzkowitz S, Hossain S, Matula S, Kornbluth A, et al. Histologic inflammation is a risk factor for progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a cohort study. *Gastroenterology.* 2007;133(4):1099-105; quiz 340-1.
50. Baretton GB, Aust DE. Intraepitheliale Neoplasie/Dysplasie – Diagnose bei Colitis ulcerosa. *Pathologe.* 2008;29 Suppl 2:280-5.
51. Gan SI, Beck PL. A new look at toxic megacolon: an update and review of incidence, etiology, pathogenesis, and management. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(11):2363-71.

52. Kvasnovsky CL, Aujla U, Bjarnason I. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and exacerbations of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2015;50(3):255-63.
53. Narula N, Fine M, Colombel JF, Marshall JK, Reinisch W. Systematic Review: Sequential Rescue Therapy in Severe Ulcerative Colitis: Do the Benefits Outweigh the Risks? *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(7):1683-94.
54. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Sauar J, Schulz T, Stray N, et al. Change of diagnosis during the first five years after onset of inflammatory bowel disease: results of a prospective follow-up study (the IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol.* 2006;41(9):1037-43.
55. Bentley E, Jenkins D, Campbell F, Warren B. How could pathologists improve the initial diagnosis of colitis? Evidence from an international workshop. *J Clin Pathol.* 2002;55(12):955-60.
56. Pascu M, Roznowski AB, Muller HP, Adler A, Wiedenmann B, Dignass AU. Clinical relevance of transabdominal ultrasonography and magnetic resonance imaging in patients with inflammatory bowel disease of the terminal ileum and large bowel. *Inflamm Bowel Dis.* 2004;10(4):373-82.
57. Ishida N, Higuchi T, Miyazu T, Tamura S, Tani S, Yamade M, et al. C-reactive protein is superior to fecal biomarkers for evaluating colon-wide active inflammation in ulcerative colitis. *Sci Rep.* 2021;11(1):12431.
58. Issa M, Vijayapal A, Graham MB, Beaulieu DB, Otterson MF, Lundeen S, et al. Impact of *Clostridium difficile* on inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(3):345-51.
59. Rodemann JF, Dubberke ER, Reske KA, Seo DH, Stone CD. Incidence of *Clostridium difficile* infection in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(3):339-44.
60. Fu Y, Wang L, Xie C, Zou K, Tu L, Yan W, et al. Comparison of non-invasive biomarkers faecal BAFF, calprotectin and FOBT in discriminating IBS from IBD and evaluation of intestinal inflammation. *Sci Rep.* 2017;7(1):2669.
61. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J.* 1955;2(4947):1041-8.
62. Feuerstein J. Hospital Management of Acute Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2021;17(3):128-31.
63. Travis SP, Stange EF, Lemann M, Oresland T, Bemelman WA, Chowers Y, et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohns Colitis.* 2008;2(1):24-62.
64. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis.* 2017;11(6):649-70.
65. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut.* 2006;55(6):749-53.
66. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation für RINVOQ® 15 mg Retardtabletten, RINVOQ® 30 mg Retardtabletten, RINVOQ® 45 mg Retardtabletten Stand: Juli 2022.

67. Lewis JD, Scott FI, Brensinger CM, Roy JA, Osterman MT, Mamtani R, et al. Increased Mortality Rates With Prolonged Corticosteroid Therapy When Compared With Antitumor Necrosis Factor-alpha-Directed Therapy for Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(3):405-17.
68. Cazzato G, Colagrande A, Andriola V, Lettini T, Cicco S, Candance PMV, et al. Histological Hallmarks of Mucosal Healing in Inflammatory Bowel Diseases in the Era of Monoclonal Antibodies Therapy: New Insights and Perspectives. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(9).
69. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2007;132(2):763-86.
70. Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, Noman M, Arijis I, Van Assche G, et al. Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(9):1295-301.
71. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1723-36.
72. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johanns J, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2019;381(13):1201-14.
73. Janssen Biologics B.V. Fachinformation REMICADE® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: Februar 2022.
74. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation für Humira® 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Stand: April 2021.
75. Takeda Pharma A/S. Fachinformation für ENTYVIO® 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: März 2021.
76. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation für STELARA® 45 mg Injektionslösung STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: November 2021.
77. Janssen Biologics B.V. Fachinformation für Simponi® 50 mg Injektionslösung in vorgefülltem Injektor/Fertigspritze, Stand: Oktober 2020.
78. Pfizer Europe MA EEIC. Fachinformation für XELJANZ® 5 mg/10 mg Filmtabletten, Stand: Juni 2022.
79. Burr NE, Gracie DJ, Black CJ, Ford AC. Efficacy of biological therapies and small molecules in moderate to severe ulcerative colitis: systematic review and network meta-analysis. *Gut.* 2021.
80. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2013;369(8):699-710.
81. Rubin DT, Siegel CA, Kane SV, Binion DG, Panaccione R, Dubinsky MC, et al. Impact of ulcerative colitis from patients' and physicians' perspectives: Results from the UC: NORMAL survey. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(4):581-8.
82. Yasir M, Goyal A, Bansal P, Sonthalia S. Corticosteroid Adverse Effects. *StatPearls. Treasure Island (FL)* 2022.
83. Hall NJ, Rubin GP, Hungin AP, Dougall A. Medication beliefs among patients with inflammatory bowel disease who report low quality of life: a qualitative study. *BMC Gastroenterol.* 2007;7:20.

84. Narula N, Borges L, Steinhart AH, Colombel JF. Trends in Narcotic and Corticosteroid Prescriptions in Patients with Inflammatory Bowel Disease in the United States Ambulatory Care Setting from 2003 to 2011. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(6):868-74.
85. Raine T, Bokemeyer B, Finney-Hayward T, Munsaka M, Liu M, Louis E. P468 Analysis of international spontaneous reporting system databases for safety of corticosteroids in Inflammatory Bowel Disease: The Determinants, Incidence and consequences of Corticosteroid Excess (DICE)-impact study. 2021. Verfügbar unter: <https://www.ecco-ibd.eu/publications/congress-abstracts/item/p468-analysis-of-international-spontaneous-reporting-system-databases-for-safety-of-corticosteroids-in-inflammatory-bowel-disease-the-determinants-incidence-and-consequences-of-corticosteroid-excess-dice-impact-study.html>. [Zugriff am: 08.06.2022]
86. Ben-Horin S, Kopylov U, Chowers Y. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev.* 2014;13(1):24-30.
87. Lopetuso LR, Gerardi V, Papa V, Scaldaferri F, Rapaccini GL, Gasbarrini A, et al. Can We Predict the Efficacy of Anti-TNF-alpha Agents? *Int J Mol Sci.* 2017;18(9).
88. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2005;353(23):2462-76.
89. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2014;146(1):85-95; quiz e14-5.
90. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2012;142(2):257-65 e1-3.
91. Engel T, Ungar B, Yung DE, Ben-Horin S, Eliakim R, Kopylov U. Vedolizumab in IBD-Lessons From Real-world Experience; A Systematic Review and Pooled Analysis. *J Crohns Colitis.* 2018;12(2):245-57.
92. Ungar B, Kopylov U, Yavzori M, Fudim E, Picard O, Lahat A, et al. Association of Vedolizumab Level, Anti-Drug Antibodies, and alpha4beta7 Occupancy With Response in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(5):697-705 e7.
93. Panaccione R, Danese S, Sandborn WJ, O'Brien CD, Zhou Y, Zhang H, et al. Ustekinumab is effective and safe for ulcerative colitis through 2 years of maintenance therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52(11-12):1658-75.
94. Kotze PG, Ma C, Almutairdi A, Panaccione R. Clinical utility of ustekinumab in Crohn's disease. *J Inflamm Res.* 2018;11:35-47.
95. Limsrivilai J, Stidham RW, Govani SM, Waljee AK, Huang W, Higgins PD. Factors That Predict High Health Care Utilization and Costs for Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(3):385-92 e2.
96. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Altersgruppen 2011 bis 2020 Deutschland. Stand: Juni 2021. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-altersgruppen.html>. [Zugriff am: 08.06.2022]
97. Galapagos Biopharma Germany GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Filgotinib (Jyseleca®) - Modul 3A. 2021. Verfügbar unter: <https://www.g->

- [ba.de/downloads/92-975-5299/2021_12_01_Modul3_Filgotinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5299/2021_12_01_Modul3_Filgotinib.pdf). [Zugriff am: 08.06.2022]
98. Müller S, Khalid M, Patel H, Wilke T, Dittmar A. P662 A retrospective claims analysis on the prevalence and incidence of ulcerative colitis in Germany and the frequency of advanced therapy use. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2021. 15(Supplement_1, May 2021)Verfügbar unter: https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/15/Supplement_1/S587/6286268. [Zugriff am: 08.06.2022]
 99. Hein R, Koster I, Bollschweiler E, Schubert I. Prevalence of inflammatory bowel disease: estimates for 2010 and trends in Germany from a large insurance-based regional cohort. *Scand J Gastroenterol*. 2014;49(11):1325-35.
 100. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Herleitung der Zielpopulation - Epidemiologische Berechnungen. 2022.
 101. Pfizer Europe MA EEIG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 3B - Tofacitinib (XELJANZ®), Stand: 14. August 2018 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2552/2018-08-14_Modul3B_Tofacitinib.pdf. [Zugriff am: 08.06.2022]
 102. Hein R, Köster I, Schubert I. V30: Schätzung der Prävalenz von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa in Deutschland auf der Basis von GKV-Daten. 7. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie - Populationen und Patienten: Epidemiologie als Brücke in eine gesunde Zukunft, Regensburg 2012.
 103. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017;390(10114):2769-78.
 104. Timmer A, Goebell H. Incidence of ulcerative colitis, 1980-1995--a prospective study in an urban population in Germany. *Z Gastroenterol*. 1999;37(11):1079-84.
 105. Burisch J, Pedersen N, Cukovic-Cavka S, Brinar M, Kaimakliotis I, Duricova D, et al. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut*. 2014;63(4):588-97.
 106. Ott C, Obermeier F, Thieler S, Kemptner D, Bauer A, Scholmerich J, et al. The incidence of inflammatory bowel disease in a rural region of Southern Germany: a prospective population-based study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008;20(9):917-23.
 107. AbbVie Inc. Clinical Study Report - U-ACCOMPLISH (M14-675) - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Induction Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Subjects with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis - Date of Report: 06. April 2022.
 108. Stallmach A, Häuser W, L'hoest H, Marschall U. Die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa: Herausforderungen an die Versorgung. *Barmer GEK - Gesundheitswesen aktuell 2012*. Verfügbar unter: <https://www.barmer.de/resource/blob/1023410/1f5b78999d9b260f1b2a6ccbc4518170/barmer-gek-gw-aktuell-2012-die-chronisch-entzuendlichen-darmerkrankungen-morbus-crohn-und-colitus-ulcerosa-data.pdf>. [Zugriff am: 08.06.2022]
 109. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Tofacitinib (neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa), Stand: 21. Februar 2019 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5587/2019-02-21_AM-RL-XII_Tofacitinib_D-374_TrG.pdf. [Zugriff am: 08.06.2022]

110. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung (G2/L2/W2) - Geschlecht, Altersjahre - Stand: 02. August 2022.
111. Grandt D SI. Arzneimittelreport 2016, Analysen zur Arzneimitteltherapie und Arzneimitteltherapiesicherheit, Band 39. Stand: 01. Januar 2016. 2016. [Zugriff am: 08.06.2022]
112. Bundesgesundheitsministerium. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln, Stand: Juli 2021. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Juli_2021.pdf. [Zugriff am: 08.06.2022]
113. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Filgotinib (neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa). Vom 19. Mai 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5432/2022-05-19_AM-RL-XII_Filgotinib_D-743.pdf. [Zugriff am: 08.06.2022]

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-17 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabelle 3-10 bis Tabelle 3-17 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Bei der CU handelt es sich um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf. Dementsprechend werden im vorliegenden Dossier nur die Kosten für eine Erhaltungstherapie dargestellt, initiale Induktionstherapien bleiben für die Kostendarstellung unberücksichtigt. Aufgrund des chronischen Charakters der Erkrankung ist die Therapie zudem zeitlich nicht begrenzt, sodass für keines der Arzneimittel eine maximale Anwendungsdauer

angegeben wird. Dieses Vorgehen wurde in vorangegangenen Verfahren in der Indikation CU bereits vom G-BA akzeptiert.

Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Upadacitinib	Zielpopulation (Population A/B)	<u>kontinuierlich:</u> 1 x täglich 15 mg p.o. oder 30 mg p.o.	365,0	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Adalimumab	Population A/B	<u>kontinuierlich:</u> 1 x alle 14 Tage 40 mg s.c. oder 1x alle 14 Tage 80 mg s.c. oder 1x alle 7 Tage 40 mg s.c.	26,1 oder 52,1	1
Golimumab	Population A/B	<u>kontinuierlich:</u> 1 x alle 28 Tage 50 mg s.c. oder 100 mg s.c.	13,0	1
Infliximab	Population A/B	<u>kontinuierlich:</u> 1 x alle 56 Tage 5 mg/kg Körpergewicht i.v. ^a	6,5	1
Ustekinumab	Population A/B	<u>kontinuierlich:</u> 1 x alle 84 Tage 90 mg s.c. oder 1 x alle 56 Tage 90 mg s.c.	4,3 oder 6,5	1
Vedolizumab	Population A/B	<u>kontinuierlich:</u> 1 x alle 14 Tage 108 mg s.c. oder 1 x alle 28 Tage 300 mg i.v.	26,1 oder 13,0	1
Tofacitinib	Population B	<u>kontinuierlich:</u> 2 x täglich 5 mg p.o. oder 10 mg p.o.	730,0	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></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>a: Infliximab kann in der Erhaltungstherapie auch subkutan angewendet werden. Die Darstellung in der Kostenberechnung beschränkt sich auf die festbetragsgeregelte intravenöse Infusionstherapie.</p> <p>CU: Colitis ulcerosa; i.v.: Intravenös; p.o.: Peroral; s.c.: Subkutan; TNF: Tumornekrosefaktor</p> <p>Quelle: (1)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für alle dargestellten Therapien wird der Behandlungsmodus und die Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr anhand der jeweils laut Fachinformation zugelassenen Dosierungen bzw. Dosisfrequenzen als Spanne dargestellt. Dies trifft sowohl auf das zu bewertende Arzneimittel Upadacitinib, als auch auf nahezu alle ZVT (Adalimumab, Golimumab, Vedolizumab, Ustekinumab und Tofacitinib) zu (2-6). Auch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen erachtet die Darstellung der zugelassenen erhöhten Dosierungen bzw. Dosisfrequenzen als nachvollziehbar und ist der Auffassung, dass diese als Obergrenze angesetzt werden können (7, 8). Der G-BA stellt in dem Beschluss zu Vedolizumab ebenfalls entsprechend der Fachinformation die Kosten für beide zugelassenen Dosierungen dar (9). Bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie kommt es ebenfalls darauf an, dass diese in der zweckmäßigen Dosierung gegeben wird. Dies steht im Einklang mit der deutschen DGVS-Leitlinie für CU. Obwohl die Zahl der verfügbaren medikamentösen Therapien bei CU steigt, ist weiterhin die Zahl der effektiven Therapien limitiert, sodass für die verfügbaren remissionserhaltenden Therapien, sowohl bei der Therapie der unkomplizierten CU, als auch bei der Therapie der komplizierten CU, in einer optimalen Dosierung und in optimalen Dosierungsintervallen angewendet werden sollten (10). Im realen Therapiealltag in IBD generell, speziell auch der CU, werden die Dosierungen der bestehenden Therapien regelhaft optimiert, sodass die Therapien bei mehr als der Hälfte der Patienten angepasst wird (11). Dies zeigt deutlich den Bedarf der Eskalationsmöglichkeit im Therapiealltag, sodass jeweils alle zugelassenen Dosierungen der Wirkstoffe zu berücksichtigen sind.

Zu bewertendes Arzneimittel:***Upadacitinib***

Upadacitinib ist indiziert zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben (12).

Die empfohlene Dosierung von Upadacitinib bei der Behandlung der CU beträgt einmal täglich 15 mg p.o. oder einmal 30 mg p.o. täglich als Tablette. Die Behandlung erfolgt kontinuierlich, daher wird von 365 Behandlungen an 365 Behandlungstagen im Jahr pro Patient ausgegangen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie***Adalimumab***

Adalimumab ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven CU bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Glukokortikoide und 6-Mercaptopurin oder Azathiopurin, unzureichend angesprochen haben oder eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist (2).

Die empfohlene Dosis beträgt bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU 40 mg s.c. alle 14 Tage oder bei Eintreten eines Wirkverlustes 40 mg s.c. alle 7 Tage bzw. 80 mg s.c. alle 14 Tage. Aufgrund des 2-wöchigen Behandlungsintervalls wird von 26,1 Behandlungen bzw. 52,1 Behandlungen im wöchentlichen Behandlungsintervall pro Jahr pro Patient ausgegangen.

Golimumab

Golimumab ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven CU bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und 6-Mercaptopurin oder Azathiopurin, unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben (5).

Die empfohlene Dosierung von Golimumab bei der Behandlung der CU beträgt 50 mg s.c. bzw. 100 mg s.c. alle 4 Wochen. Aufgrund des 4-wöchigen Behandlungsintervalls wird von 13 Behandlungen pro Jahr pro Patient ausgegangen.

Infliximab

Infliximab ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven CU bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und 6-Mercaptopurin oder Azathiopurin, unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben (13).

Zur Behandlung der CU wird Infliximab von 5 mg/kg Körpergewicht als intravenöse Infusion verabreicht. Dies wird alle 8 Wochen wiederholt. Aufgrund des 8-wöchigen Behandlungsintervalls wird von 6,5 Behandlungen pro Jahr ausgegangen.

Tofacitinib

Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben (6).

Die empfohlene Dosierung von Tofacitinib in der Behandlung der CU beträgt 5 mg p.o. zweimal täglich bzw. bei Verlust des Ansprechens 10 mg p.o. zweimal täglich. Die Behandlung erfolgt kontinuierlich, weshalb von 730 Behandlungen pro Jahr pro Patient ausgegangen wird.

Ustekinumab

Ustekinumab ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen (3).

Die empfohlene Dosierung von Ustekinumab in der Behandlung der CU beträgt 90 mg s.c. alle 12 Wochen bzw. Bei Verlust des Ansprechens 90 mg s.c. alle 8 Wochen. Aufgrund des Behandlungsintervalls von 12 Wochen bzw. 8 Wochen wird von 4,3 Behandlungen bzw. 6,5 Behandlungen pro Jahr pro Patient ausgegangen.

Vedolizumab

Vedolizumab ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der TNF-Inhibitoren unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen (4).

Die empfohlene Dosierung von Vedolizumab in der Behandlung der CU beträgt 108 mg s.c. alle 2 Wochen bzw. bei Nachlassen des Ansprechens 300 mg i.v. alle 4 Wochen (4). Für die Behandlung wird demnach von 26,1 Behandlungen pro Patient pro Jahr bzw. von 13 Behandlungen pro Patient pro Jahr ausgegangen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-10). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Upadacitinib	Zielpopulation (Population A/B)	<u>kontinuierlich:</u> 1x täglich 15 mg p.o. oder 30 mg p.o.	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Adalimumab	Population A/B	<u>kontinuierlich:</u> 1x alle 14 Tage 40 mg s.c. oder 1x alle 7 Tage 40 mg s.c. oder 1x alle 14 Tage 80 mg s.c.	26,1 oder 52,1
Golimumab	Population A/B	<u>kontinuierlich:</u> 1x alle 28 Tage 50 mg s.c. oder 100 mg s.c.	13,0
Infliximab ^a	Population A/B	<u>kontinuierlich:</u> 1x alle 56 Tage 5 mg/kg Körpergewicht i.v.	6,5
Ustekinumab	Population A/B	<u>kontinuierlich:</u> 1x alle 84 Tage 90 mg s.c. oder 1x alle 56 Tage 90 mg s.c.	4,3 oder 6,5
Vedolizumab	Population A/B	<u>kontinuierlich:</u> 1x alle 14 Tage 108 mg s.c. oder 1x alle 28 Tage 300 mg i.v.	26,1 oder 13,0
Tofacitinib	Population B	<u>kontinuierlich:</u> 2x täglich 5 mg p.o. oder 10 mg p.o.	365,0
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<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>a: Infliximab kann als Erhaltungstherapie auch subkutan angewendet werden. Die Darstellung in der Kostenberechnung beschränkt sich auf die festbetragsgeregelte intravenöse Infusionstherapie.</p> <p>CU: Colitis ulcerosa; i.v.: Intravenös; p.o.: Peroral; s.c.: Subkutan; TNF: Tumornekrosefaktor</p> <p>Quelle: (1)</p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Upadacitinib	Zielpopulation Population A/B	365,0	15 mg p.o. oder 30 mg p.o.	5.475,0 mg oder 10.950,0 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Adalimumab	Population A/B	26,1 oder 52,1	40 mg s.c. oder 80 mg s.c.	1.044,0 mg oder 2.084,0 mg
Golimumab	Population A/B	13,0	50 mg s.c. oder 100 mg s.c.	650,0 mg oder 1.300,0 mg
Infliximab	Population A/B	6,5	5 mg/kg Körpergewicht i.v. ^a	2.600,0 mg ^b
Ustekinumab	Population A/B	4,3 oder 6,5	90 mg s.c. oder 90 mg s.c.	387,0 mg oder 585,0 mg
Vedolizumab	Population A/B	26,1 oder 13,0	108 mg s.c. oder 300 mg i.v.	2.818,0 mg oder 3.900,0 mg
Tofacitinib	Population B	730,0	5 mg p.o. oder 10 mg p.o.	3.650,0 mg oder 7.300,0 mg
<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>a: Infliximab kann als Erhaltungstherapie auch subkutan angewendet werden. Die Darstellung in der Kostenberechnung beschränkt sich auf die festbetragsgeregelte intravenöse Infusionstherapie.</p> <p>b: Der Berechnung des Verbrauchs wird ein durchschnittliches Körpergewicht von 77 kg zu Grunde gelegt (14). Rechnerisch ergeben sich damit 385,0 mg, die, aufgrund der Verwendung von Infusionsbeuteln à 100 mg, auf 400 mg gerundet werden.</p> <p>CU: Colitis ulcerosa; i.v.: Intravenös; p.o.: Peroral; s.c.: Subkutan; TNF: Tumornekrosefaktor</p> <p>Quelle: (1)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Berechnung des Jahresverbrauchs der in Tabelle 3-12 aufgeführten Arzneimittel erfolgte unter Berücksichtigung der jeweiligen Fachinformation. Für den Jahresverbrauch pro Patient wurde die Anzahl der Behandlungstage pro Patient pro Jahr mit dem Verbrauch pro Gabe multipliziert.

Zur Berechnung der vom Körpergewicht abhängigen Arzneimittelkosten für Infliximab wurde der Mikrozensus herangezogen (14).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Upadacitinib	3.714,49 € (RINVOQ® 15 mg Retardtabletten, 90 Retardtabletten, PZN: 15620369)	3.712,72 € [1,77 € ^a]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
	4.741,13 € (RINVOQ® 30 mg Retardtabletten, 90 Retardtabletten, PZN: 17397705)	4.739,36€ [1,77 € ^a]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Adalimumab ^b	2.859,17 € (HUMIRA® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen, 6 Fertigpens, PZN: 11515279)	2.857,40 € [1,77 € ^a]
Golimumab ^b	2.605,92 € (SIMPONI® 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, 3 Fertigspritzen, PZN: 3297733)	2.604,15 € [1,77 € ^a]
	4.810,41 € (SIMPONI® 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, 3 Fertigspritzen, PZN: 1786586)	4.808,64 € [1,77 € ^a]
Infliximab ^{b,c,d}	3.490,53 € (REMICADE® 100 mg Plv.f.e.Konz.z.Her.e.Inf.- L.Dsf. 5 Durchstechflaschen PZN:72181)	3.488,76 € [1,77 € ^a]
Ustekinumab	5.446,71 € (STELARA® 90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, 1 Fertigspritze, PZN: 6435992)	5.137,17 € [1,77 € ^a] [307,77 € ^c]
Vedolizumab	3.769,65 € (ENTYVIO® 108 mg Injektionslösung im Fertigpen, 6 Fertigpens, PZN: 15894598)	3.555,88 € [1,77 € ^a] [212,00 € ^c]
	2.532,31 € (ENTYVIO® 300 mg Plv.f.e.Konz.z.Her.e.Inf.- Lsg.Dsfl., 1 Durchstechflasche, PZN: 10272001)	2.389,21 € [1,77 € ^a] [141,33 € ^c]
Tofacitinib	3.134,85 € (XELJANZ® 5 mg Filmtabletten, 182 Filmtabletten, PZN: 13577882)	3.133,08 € [1,77 € ^a]
	6.212,11 € (XELJANZ® 10 mg Filmtabletten, 182 Filmtabletten, PZN: 14155717)	6.210,34 € [1,77 € ^a]
<p>a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V</p> <p>b: Festbetrag</p> <p>c: Der Berechnung des Verbrauchs wird ein durchschnittliches Körpergewicht von 77 kg zu Grunde gelegt (14). Rechnerisch ergeben sich damit 385,0 mg, die, aufgrund der Verwendung von Infusionsbeuteln à 100 mg, auf 400 mg gerundet werden.</p> <p>d: Infliximab kann als Erhaltungstherapie auch subkutan angewendet werden. Die Darstellung in der Kostenberechnung beschränkt sich auf die festbetragsregelte intravenöse Infusionstherapie.</p>		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
e: Herstellerrabatt nach § 130a SGB V GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch Quelle:(1)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie die Preise und Rabatte des zu bewertenden Arzneimittels und den ZVT wurden der Lauer-Taxe online (www.lauer-fischer.de) mit Stand vom 01. August 2022 entnommen.

Die angegebenen Kosten wurden unter Abzug der anfallenden, gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt nach § 130 Sozialgesetzbuch [SGB] V in Höhe von 1,77 €, Herstellerabschlag von 7 % nach § 130a Abs. 1 SGB V, Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V und Herstellerabschlag von bis zu 10 % nach § 130a Abs. 3b SGB V) berechnet.

Zuzahlungen der Patienten werden bei der Ermittlung der GKV-Kosten entsprechend dem Methodenpapier des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (15) und der Verfahrensordnung des G-BA (16) im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V nicht berücksichtigt.

In Tabelle 3-13 wird jeweils nur das vorab bestimmte wirtschaftlichste Produkt und die zutreffende Packungsgröße dargestellt. Die Auswahl erfolgte basierend auf den wirtschaftlichsten GKV-Kosten je Einheit und kann dem von AbbVie erstellten Dokument zur Herleitung der Kosten entnommen werden (1).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Upadacitinib ^a	Zielpopulation (Population A/B)	keine		
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Adalimumab ^a	Population A/B	keine		
Golimumab ^a	Population A/B	keine		
Infliximab ^{a,b}	Population A/B	Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	1 x pro Gabe alle acht Wochen	6,5
		GOP 01510 Ambulante Praxisbetreuung/Infusion	1 x pro Gabe alle acht Wochen	6,5
Ustekinumab	Population A/B	keine		
Vedolizumab (s.c.) ^a	Population A/B	keine		
Vedolizumab (i.v.) ^a	Population A/B	Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	1 x pro Gabe alle vier Wochen	13,0

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		GOP 01510 Ambulante Praxisbetreuung/Infusion	1 x pro Gabe alle vier Wochen	13,0
Tofacitinib ^c	Population B	keine		
<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>a: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen fallen nur einmalig vor Therapiebeginn an und werden, mit Fokus auf die Erhaltungstherapiesituation, nicht mit aufgeführt.</p> <p>b: Infliximab kann als Erhaltungstherapie auch subkutan angewendet werden. Die Darstellung in der Kostenberechnung beschränkt sich auf die festbetragsgeregelte intravenöse Infusionstherapie.</p> <p>c: AbbVie ist, aufgrund der in Abschnitt 3.1.2 aufgeführten Gründe, der Auffassung, dass Tofacitinib keine geeignete ZVT für die vorliegende Patientenpopulation darstellt.</p> <p>CU: Colitis ulcerosa; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; i.v.: Intravenös; s.c.: Subkutan; TNF: Tumornekrosefaktor; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quellen: (1-4, 12, 13).</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel entnommen.

Upadacitinib

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen fallen nur einmalig vor Therapiebeginn an und werden, mit Fokus auf die Erhaltungstherapiesituation, nicht mit aufgeführt. Für Upadacitinib in der Erhaltungstherapie fallen laut Fachinformation keine weiteren zusätzlichen GKV-Leistungen an (12).

Adalimumab

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen fallen nur einmalig vor Therapiebeginn an und werden, mit Fokus auf die Erhaltungstherapiesituation, nicht mit aufgeführt. Weitere zusätzliche GKV-Leistungen fallen laut Fachinformation nicht an (2).

Golimumab

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen fallen nur einmalig vor Therapiebeginn an und werden, mit Fokus auf die Erhaltungstherapiesituation, nicht mit aufgeführt. Weitere zusätzliche GKV-Leistungen fallen laut Fachinformation nicht an (5).

Infliximab

Für die Infusion von Infliximab ist zusätzlich die Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern anzurechnen. Zudem sind alle Patienten, denen Infliximab verabreicht wurde, nach der Infusion mindestens 1 bis 2 Stunden hinsichtlich akuter infusionsbedingter Reaktionen zu beobachten; hierfür fallen pro Behandlung Kosten für die ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge (Gebührenordnungsposition [GOP] 01510) an (13).

Ustekinumab

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen fallen nur einmalig vor Therapiebeginn an und werden, mit Fokus auf die Erhaltungstherapiesituation, nicht mit aufgeführt. Weitere zusätzliche GKV-Leistungen fallen laut Fachinformation nicht an (3).

Vedolizumab (s.c.)

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen fallen nur einmalig vor Therapiebeginn an und werden, mit Fokus auf die Erhaltungstherapiesituation, nicht mit aufgeführt. Weitere zusätzliche GKV-Leistungen fallen laut Fachinformation nicht an (4).

Vedolizumab (i.v.)

Für die Infusion von Vedolizumab ist zusätzlich die Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern anzurechnen. Zudem sind alle Patienten, denen Vedolizumab verabreicht wurde, nach der Infusion mindestens 1 bis 2 Stunden hinsichtlich akuter infusionsbedingter Reaktionen zu beobachten; hierfür fallen pro Behandlung Kosten für die ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge (GOP 01510) an (4).

Tofacitinib

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen fallen nur einmalig vor Therapiebeginn an und werden, mit Fokus auf die Erhaltungstherapiesituation, nicht mit aufgeführt. Weitere zusätzliche GKV-Leistungen fallen laut Fachinformation nicht an (6).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-14 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71,00 €
Ambulante Praxisbetreuung/Infusion (GOP 01510)	49,91 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition Quelle: (1)	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten der jeweiligen Positionen wurden dem einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) Online (<https://www.kbv.de/html/online-ebm.php>) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) in der Fassung Q3/2022 entnommen.

Für die Berechnung der Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern wurde die Anlage 3 (Stand: 01. März 2022) des Vertrags über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelverordnung) herangezogen (17).

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-15 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Upadacitinib ^a	Zielpopulation Population A/B	keine	0 €
Summe Upadacitinib			0 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Adalimumab	Population A/B	keine	0 €
Golimumab	Population A/B	keine	0 €
Infliximab ^b	Population A/B	Herstellung parenteraler Lösungen mit	6,5 x 71,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		monoklonalen Antikörpern	461,50 €
		GOP 01510 Ambulante Praxisbetreuung/Infusion	6,5 x 49,91 € 324,42 €
Summe Infliximab			785,92 €
Ustekinumab	Population A/B	keine	0 €
Vedolizumab (s.c.)	Population A/B	keine	0 €
Vedolizumab (i.v.)	Population A/B	Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	13 x 71,00 € 923,00 €
		GOP 01510 Ambulante Praxisbetreuung/Infusion	13 x 49,91€ 648,83 €
Tofacitinib	Population B	keine	0 €
Summe Vedolizumab			1.571,83 €
<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>a: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen fallen nur einmalig vor Therapiebeginn an und werden, mit Fokus auf die Erhaltungstherapiesituation, nicht mit aufgeführt.</p> <p>b: Infliximab kann als Erhaltungstherapie auch subkutan angewendet werden. Die Darstellung in der Kostenberechnung beschränkt sich auf die festbetragsgeregelte intravenöse Infusionstherapie.</p> <p>CU: Colitis ulcerosa; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; i.v.: Intravenös; s.c.: Subkutan; TNF: Tumornekrosefaktor; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quellen: (1-4, 12, 13).</p>			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-17 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr

getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Upadacitinib	Zielpopulation	15.057,14 € ^a	0 €	0 €	15.057,14 €
	Population A/B	19.220,74 € ^b			19.220,74 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Adalimumab	Population A/B	12.429,69 € ^c	0 €	0 €	12.429,69 €
		24.811,76 € ^d			24.811,76 €
Golimumab	Population A/B	11.284,65 € ^e	0 €	0 €	11.284,65 €
		(20.837,44 € ^f)			20.837,44 €
Infliximab ^g	Population A/B	18.141,55 €	0 €	785,92 €	18.927,47 €
Ustekinumab	Population A/B	21.432,83 € ^h	0 €	0 €	22.089,83 €
		32.398,47 € ⁱ			33.391,61 €
Vedolizumab	Population A/B	15.468,08 € ^j	0 €	0 €	15.468,08 €
		31.059,73 € ^k		1.571,83 € ^l	32.631,56 €
Tofacitinib	Population B	12.566,75 € ^m	0 €	0 €	12.566,75 €
		24.909,61 € ⁿ			24.909,61 €
<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>a: bei Gabe von 15 mg Upadacitinib täglich</p> <p>b: bei Gabe von 30 mg Upadacitinib täglich</p> <p>c: bei Gabe von 40 mg Adalimumab alle 14 Tage</p> <p>d: bei Gabe von 40 mg Adalimumab alle 7 Tage bzw. 80 mg Adalimumab alle 14 Tage</p> <p>e: bei Gabe von 50 mg Golimumab alle 28 Tage</p> <p>f: bei Gabe von 100 mg Golimumab alle 28 Tage</p> <p>g: Infliximab kann als Erhaltungstherapie auch subkutan angewendet werden. Die Darstellung in der Kosten-</p>					

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<p>berechnung beschränkt sich auf die festbetragsregelte intravenöse Infusionstherapie.</p> <p>h: bei Gabe von 90 mg Ustekinumab alle 84 Tage i: bei Gabe von 90 mg Ustekinumab alle 56 Tage j: bei Gabe von 108 mg Vedolizumab s.c. alle 14 Tage k: bei Gabe von 300 mg Vedolizumab i.v. alle 28 Tage l: bei einer i.v. Darreichungsform m: bei Gabe von 5 mg Tofacitinib 2x täglich n: bei Gabe von 10 mg Tofacitinib 2x täglich</p> <p>CU: Colitis ulcerosa; GKV: Gesetzliche Krankenkasse; i.v.: Intravenös; s.c.: Subkutan; TNF: Tumornekrosefaktor</p> <p>Quelle: (1)</p>					

Für alle dargestellten Therapien werden die Jahrestherapiekosten der jeweils laut Fachinformation zugelassenen Dosierungen bzw. Dosisfrequenzen dargestellt. Bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie kommt es ebenfalls darauf an, dass diese in der zweckmäßigen Dosierung gegeben wird. Dies steht im Einklang mit der deutschen Leitlinie für CU. Obwohl die Zahl der verfügbaren medikamentösen Therapien bei CU steigt, ist weiterhin die Zahl der effektiven Therapien limitiert, sodass die verfügbaren remissionserhaltenden Therapien in einer optimalen Dosierung und in optimalen Dosierungsintervallen angewendet werden sollten (10). Auch im realen Therapiealltag werden die Dosierungen der bestehenden Therapien regelhaft angepasst, sodass die Therapien bei mehr als der Hälfte der Patienten optimiert wird (11). Dies zeigt deutlich den Bedarf der Eskalationsmöglichkeit im Therapiealltag, sodass jeweils alle zugelassenen Dosierungen der Wirkstoffe zu berücksichtigen sind.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden.

Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Eine umfassende quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile von Upadacitinib sowie eine Beurteilung zu deren Entwicklung ist nur schwer vorherzusagen, da hierbei vielfältige Einflussfaktoren berücksichtigt werden müssen. Mangels belastbarer Daten kann eine Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile und deren Einfluss auf die gesamten Jahrestherapiekosten für die GKV derzeit nicht erfolgen.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es ist grundsätzlich davon auszugehen, dass die gesamten Jahrestherapiekosten für die GKV von Upadacitinib geringer ausfallen werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Informationen zum Behandlungsmodus und Jahresverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels und den ZVT wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen (Abschnitte 3.3.1 und 3.3.2). Die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel beruhen auf dem Herstellerabgabepreis des pharmazeutischen Unternehmens und den Rabatten nach § 130a SGB V. Die Kosten der ZVT basieren auf den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 01. August

2022) zu Preisen, Rabatten, verfügbaren Wirkstärken und Packungsgrößen (Abschnitt 3.3.3). Die GOP der nicht medikamentösen Therapieoptionen sowie die Angaben zu zusätzlich anfallenden Kosten für die GKV stammen aus dem EBM der KBV (Fassung vom 01. Juli 2022) und der Anlage 3 (Stand: 01. März 2022) des Vertrags über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (Abschnitt 3.3.4). Die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr beruhen auf tatsächlich zu verabreichenden Dosen inklusive eines eventuell anfallenden Verwurfs oder Rundungen der Dosis (Abschnitt 3.3.5). Die Angaben zu Versorgungsanteilen beruhen auf der Fachinformation für Upadacitinib (Abschnitt 3.3.6). Zusätzlich wurden Informationen aus einem früheren Beschluss des G-BA zur frühen Nutzenbewertung in der Indikation CU herangezogen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Herleitung der Kosten einer Upadacitinib-Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Anlage zum Modul 3A. 2022.
2. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation für Humira® 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Stand: April 2021.
3. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation für STELARA® 45 mg Injektionslösung STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: November 2021.
4. Takeda Pharma A/S. Fachinformation für ENTYVIO® 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: März 2021.
5. Janssen Biologics B.V. Fachinformation für Simponi® 50 mg Injektionslösung in vorgefülltem Injektor/Fertigspritze, Stand: Oktober 2020.
6. Pfizer Europe MA EEIC. Fachinformation für XELJANZ® 5 mg/10 mg Filmtabletten, Stand: Juni 2022.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1297 - Filgotinib (Colitis ulcerosa) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: 16.05.2022. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5564/2021-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Filgotinib_D-743.pdf. [Zugriff am: 20.06.2022]
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1312 - Ozanimod (Colitis ulcerosa) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: 09.05.2022. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5352/2021-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Ozanimod_D-769.pdf. [Zugriff am: 20.06.2022]
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen

- nach § 35a SGB V – Vedolizumab. Vom 8. Januar 2015. 2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2143/2015-01-08_AM-RL-XII_Vedolizumab_2014-07-15-D-122_BAnz.pdf. [Zugriff am: 20.06.2022]
10. Kucharzik T, Dignass AU, Atreya R, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa - Living Guideline. Z Gastroenterol. 2020;58(12):e241-e326.
 11. Dignass A, Waller J, Cappelleri JC, Modesto I, Kisser A, Dietz L, et al. Living with ulcerative colitis in Germany: a retrospective analysis of dose escalation, concomitant treatment use and healthcare costs. J Med Econ. 2020;23(4):415-27.
 12. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation für RINVOQ® 15 mg Retardtabletten, RINVOQ® 30 mg Retardtabletten, RINVOQ® 45 mg Retardtabletten Stand: Juli 2022.
 13. Janssen Biologics B.V. Fachinformation REMICADE® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: Februar 2022.
 14. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten: Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht, Stand: Mai 2019. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>. [Zugriff am: 08.06.2022]
 15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 6.1 vom 24. Januar 2022. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>. [Zugriff am: 08.06.2022]
 16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: 25. Juni 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2855/VerfO_2022-03-18_iK_2022-06-25.pdf. [Zugriff am: 08.08.2022]
 17. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, Stand: 1. März 2022. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf. [Zugriff am: 08.06.2022]

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben wurden der Fachinformation (FI) von Upadacitinib entnommen (1).

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

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.

Dosierung

Colitis ulcerosa

Einleitung der Therapie

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

Die empfohlene Erhaltungsdosis von Upadacitinib beträgt 15 mg oder 30 mg einmal täglich, je nach individuellem Krankheitsbild des Patienten:

- Eine Dosis von 30 mg einmal täglich kann bei einigen Patienten, z. B. bei Patienten mit hoher Krankheitslast oder denjenigen, 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.

Wechselwirkungen

Bei Patienten mit Colitis ulcerosa, 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 (siehe Abschnitt 4.5 der FI).

Behandlungsbeginn

Die Behandlung sollte bei Patienten mit einer absoluten Lymphozytenzahl (ALC) von weniger als $0,5 \times 10^9$ Zellen/l, einer absoluten Neutrophilenzahl (ANC) von weniger als 1×10^9 Zellen/l oder einem Hämoglobinwert (Hb) von weniger als 8 g/dl nicht begonnen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der FI).

Behandlungsunterbrechung

Wenn bei einem Patienten eine schwere Infektion auftritt, sollte die Behandlung unterbrochen werden, bis die Infektion unter Kontrolle ist.

Eine Unterbrechung der Behandlung kann erforderlich sein, bis die in Tabelle 1 der FI beschriebenen Laborwertabweichungen entsprechend normalisiert sind.

Tabelle 3-18: Überwachung der Laborparameter

Laborparameter	Maßnahme	Überwachung
Absolute Neutrophilenzahl (ANC)	Die Behandlung sollte bei einer ANC von $< 1 \times 10^9$ Zellen/l unterbrochen werden und nach Anstieg der ANC über diesen Wert wieder begonnen werden.	Bestimmung der Werte vor Beginn und dann spätestens zwölf Wochen nach Beginn der Behandlung. Anschließend entsprechend der individuellen Behandlung des Patienten
Absolute Lymphozytenzahl (ALC)	Die Behandlung sollte bei einer ALC von $< 0,5 \times 10^9$ Zellen/l unterbrochen werden und nach Anstieg der ALC über diesen Wert wieder begonnen werden.	
Hämoglobin (Hb)	Die Behandlung sollte bei einem Hb-Wert von < 8 g/dl unterbrochen werden und darf erst nach Anstieg des Hb über diesen Wert wieder begonnen werden.	
Lebertransaminasen	Bei Verdacht auf arzneimittelinduzierte Leberschäden sollte die Behandlung vorübergehend unterbrochen werden.	

Laborparameter	Maßnahme	Überwachung
Lipide	Die Patienten sollten entsprechend den internationalen klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie behandelt werden.	Bestimmung der Werte zwölf Wochen nach Beginn der Behandlung, danach entsprechend den internationalen klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie
ALC: Absolute Lymphozytenzahl; ANC: Absolute Neutrophilenzahl; Hb: Hämoglobin		

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Colitis ulcerosa werden Dosen über 15 mg einmal täglich als Erhaltungstherapie bei Patienten ab 65 Jahren nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.8). Die Sicherheit und Wirksamkeit von Upadacitinib bei Patienten ab 75 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen.

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Upadacitinib bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz vor (siehe Abschnitt 5.2 der FI). Upadacitinib ist bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz mit Vorsicht anzuwenden (siehe Tabelle 3-19). Upadacitinib wurde bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz nicht untersucht und wird daher zur Behandlung dieser Patienten nicht empfohlen.

Tabelle 3-19: Empfohlene Dosis bei schwerer Niereninsuffizienz^a

Anwendungsgebiet	Empfohlene Dosis (einmal täglich)
Rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis, axiale Spondyloarthritis, atopische Dermatitis	15 mg
Colitis ulcerosa	Anfangsdosis: 30 mg
	Erhaltungsdosis: 15 mg
a: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) 15 bis < 30 ml/min/1,73m ²	

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh A) oder mittelschwerer (Child-Pugh B) Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der FI). Upadacitinib darf bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh C) nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3 der FI).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von RINVOQ bei Kindern unter 12 Jahren mit atopischer Dermatitis sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Es liegen keine klinischen Daten zur Exposition bei Jugendlichen mit einem Körpergewicht < 40 kg vor (siehe Abschnitt 5.2 der FI).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von RINVOQ bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis unter 18 Jahren mit rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis, axialer Spondyloarthritis und Colitis ulcerosa sind bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

RINVOQ 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.

Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der FI)

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der FI genannten sonstigen Bestandteile
- Aktive TB oder aktive schwerwiegende Infektionen (siehe Abschnitt 4.4 der FI)
- Schwere Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.2 der FI)
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6 der FI)

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

Immunsuppressiva

Die Kombination mit anderen potenten Immunsuppressiva wie Azathiopurin, 6-Mercaptopurin, Ciclosporin, Tacrolimus und biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug, DMARD) oder anderen JAK-Inhibitoren wurde in klinischen Studien nicht untersucht und wird nicht empfohlen, da das Risiko einer zusätzlichen immunsuppressiven Wirkung nicht ausgeschlossen werden kann.

Schwerwiegende Infektionen

Bei Patienten, die Upadacitinib erhielten, wurden schwere Infektionen, darunter auch solche mit tödlichem Ausgang, berichtet. Die am häufigsten berichteten schwerwiegenden Infektionen, die unter Upadacitinib berichtet wurden, umfassten Pneumonie und Cellulitis (siehe Abschnitt 4.8 der FI). Bei Patienten, die Upadacitinib erhalten haben, wurden Fälle von bakterieller Meningitis berichtet. Als opportunistische Infektionen wurden Tuberkulose, multidermatomaler Herpes zoster, orale/ösophageale Candidose und Kryptokokkose unter Upadacitinib-Behandlung berichtet.

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.

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.

Tuberkulose

Vor Therapiebeginn mit Upadacitinib ist ein 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 Konsultation eines in der Tuberkulosebehandlung erfahrenen Arztes ist empfehlenswert, wenn entschieden werden soll, ob eine Anti-TB-Therapie im Einzelfall geeignet ist.

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.

Virusreaktivierung

In klinischen Studien wurden Virusreaktivierungen, einschließlich Fällen der Reaktivierung von Herpesviren (z. B. Herpes zoster), berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der FI). Das Risiko für Herpes zoster scheint bei Patienten japanischer Herkunft, die mit Upadacitinib behandelt werden, erhöht zu sein. Tritt bei einem Patienten Herpes zoster auf, sollte eine Unterbrechung der Behandlung mit Upadacitinib bis zum Abklingen der Infektion in Erwägung gezogen werden.

Vor Beginn und während einer Therapie mit Upadacitinib sollte ein Screening auf eine virale Hepatitis und die Überwachung einer möglichen Reaktivierung durchgeführt werden. Patienten mit positivem Ergebnis beim Test auf Hepatitis-C-Antikörper und Hepatitis-C-Virus-RNA waren von den klinischen Studien ausgeschlossen. Patienten mit positivem Ergebnis beim Test auf Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen oder Hepatitis-B-Virus-DNA waren von den klinischen Studien ausgeschlossen. Falls während der Behandlung mit Upadacitinib Hepatitis-B-Virus-DNA festgestellt wird, ist ein Hepatologe zu konsultieren.

Impfung

Es liegen keine Daten zum Ansprechen auf Impfungen mit Lebendimpfstoffen oder inaktivierten Impfstoffen bei Patienten unter Upadacitinib-Behandlung vor. Die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen während oder unmittelbar vor einer Behandlung mit Upadacitinib wird nicht empfohlen. Vor Einleitung der Therapie mit Upadacitinib wird empfohlen, den Impfstatus der Patienten entsprechend den aktuellen Impfleitlinien zu überprüfen und alle erforderlichen Impfungen nachzuholen; dazu zählt auch die prophylaktische Impfung gegen Herpes zoster (siehe Abschnitt 5.1 der FI bezüglich Daten zum inaktivierten Pneumokokkenpolysaccharid-Konjugatimpfstoff (13-valent, adsorbiert) und gleichzeitiger Anwendung von Upadacitinib).

Maligne Erkrankungen

Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis ist das Risiko für maligne Erkrankungen einschließlich Lymphomen erhöht. Immunmodulatorische Arzneimittel könnten das Risiko für maligne Erkrankungen einschließlich Lymphomen erhöhen. Es liegen derzeit nur begrenzte klinische Daten vor und Langzeitstudien laufen noch.

Maligne Erkrankungen wurden in klinischen Studien mit Upadacitinib beobachtet. Eine Nutzen-Risiko-Abschätzung ist vor Therapiebeginn mit Upadacitinib bei Patienten mit bekannter maligner Erkrankung (außer erfolgreich behandeltem nichtmelanozytärem Hautkrebs [Non Melanoma Skin Cancer, NMSC]) oder bei Patienten, die eine maligne Erkrankung entwickeln und bei denen die Weiterführung der Behandlung mit Upadacitinib in Erwägung gezogen wird, vorzunehmen.

Nichtmelanozytärer Hautkrebs (NMSC)

NMSC wurden bei Patienten berichtet, die mit Upadacitinib behandelt wurden. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Hautkrebs wird eine regelmäßige Hautuntersuchung empfohlen.

Hämatologische Anomalien

In klinischen Studien wurde bei ≤ 1 % der Patienten eine ANC von $< 1 \times 10^9$ Zellen/l, eine ALC von $< 0,5 \times 10^9$ Zellen/l und ein Hämoglobinwert von < 8 g/dl berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der FI). Bei Patienten, bei denen im Rahmen routinemäßiger Untersuchungen eine ANC von $< 1 \times 10^9$ Zellen/l, eine ALC von $< 0,5 \times 10^9$ Zellen/l oder ein Hämoglobinwert von < 8 g/dl beobachtet wird, sollte mit der Behandlung nicht begonnen werden bzw. sollte die Behandlung vorübergehend unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.2 der FI).

Divertikulitis

Fälle von Divertikulitis wurden in klinischen Studien sowie nach der Markteinführung berichtet. Divertikulitis kann eine gastrointestinale Perforation verursachen. Upadacitinib ist bei Patienten mit divertikulärer Erkrankung und insbesondere bei Patienten, die dauerhaft mit Begleitmedikationen behandelt werden, die mit einem erhöhten Risiko für eine Divertikulitis einhergehen – nichtsteroidale Antiphlogistika, Kortikosteroide und Opioide – mit Vorsicht anzuwenden. Patienten mit neu auftretenden abdominalen Anzeichen und Symptomen sind zur frühzeitigen Erkennung einer Divertikulitis umgehend zu untersuchen, um eine gastrointestinale Perforation zu verhindern.

Kardiovaskuläres Risiko

Patienten mit rheumatoider Arthritis haben ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Bei Patienten, die mit Upadacitinib behandelt werden, sollten im Rahmen der Routinebehandlung Risikofaktoren (z. B. Hypertonie, Hyperlipidämie) bedacht werden.

Lipide

Die Behandlung mit Upadacitinib war mit einem dosisabhängigen Anstieg der Lipidwerte verbunden. Es wurde ein Anstieg des Gesamtcholesterins, des Low-Density-Lipoproteins (LDL) und des High-Density-Lipoproteins (HDL) beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der FI). Erhöhungen des LDL-Cholesterins ließen sich mit einer Statintherapie wieder auf die Werte vor Behandlungsbeginn senken, wobei die Evidenzlage begrenzt ist. Die Auswirkungen dieser Lipidwerterhöhungen auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurden nicht untersucht (zur Überwachung siehe Abschnitt 4.2 der FI).

Anstieg der Lebertransaminasen

Die Behandlung mit Upadacitinib war im Vergleich zu Placebo mit einer höheren Inzidenz für erhöhte Leberwerte verbunden.

Die Werte sind vor Beginn und während der Behandlung entsprechend der routinemäßigen Untersuchung des Patienten zu bestimmen. Es wird empfohlen, unverzüglich die Ursache der Leberwerterhöhungen zu ermitteln, um eine mögliche arzneimittelinduzierte Leberschädigung zu erkennen.

Falls im Rahmen von routinemäßigen Untersuchungen des Patienten ein Anstieg der Alanin- und Aspartat-Aminotransferasen beobachtet und eine arzneimittelinduzierte Leberschädigung

vermutet wird, sollte Upadacitinib abgesetzt werden, bis eine solche Diagnose ausgeschlossen werden kann.

Venöse Thromboembolie

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.

Ältere Patienten

Bei Patienten ab 65 Jahren besteht unter 30 mg Upadacitinib einmal täglich ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen. Die empfohlene Dosis für die Langzeitanwendung beträgt für diese Patientengruppe 15 mg einmal täglich (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8 der FI).

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

Potenzielle Auswirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Upadacitinib

Upadacitinib wird hauptsächlich durch Cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) metabolisiert. Daher kann die Plasmaexposition von Upadacitinib durch Arzneimittel beeinflusst werden, die CYP3A4 stark hemmen oder induzieren.

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A4-Inhibitoren

Die Upadacitinib-Exposition ist bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Clarithromycin und Grapefruit) erhöht. In einer klinischen Studie führte die gleichzeitige Anwendung von Upadacitinib und Ketoconazol zu einem Anstieg der C_{max} von Upadacitinib um 70 % und der AUC um 75 %. 15 mg Upadacitinib einmal täglich ist bei Patienten unter Langzeitbehandlung mit starken CYP3A4-Inhibitoren mit Vorsicht anzuwenden. 30 mg Upadacitinib wird bei Patienten mit atopischer Dermatitis, die eine dauerhafte Behandlung mit starken CYP3A4-Inhibitoren erhalten, nicht empfohlen. Bei Patienten mit Colitis ulcerosa, die starke CYP3A4-Inhibitoren anwenden, beträgt die empfohlene Anfangsdosis 30 mg einmal täglich (für bis zu 16 Wochen) und die empfohlene Erhaltungsdosis 15 mg einmal täglich (siehe Abschnitt 4.2 der FI). Bei langfristiger Anwendung sind Alternativen zu starken CYP3A4-Inhibitoren in Betracht zu ziehen. Nahrungsmittel oder Getränke, die Grapefruit enthalten, müssen während der Behandlung mit Upadacitinib vermieden werden.

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A4-Induktoren

Die Upadacitinib-Exposition ist bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin und Phenytoin) verringert, was zu einer abgeschwächten Wirkung von Upadacitinib führen kann. In einer klinischen Prüfung führte die Anwendung von Upadacitinib zusammen mit mehrfacher Gabe von Rifampicin (einem starken CYP3A4-Induktor) zu einer Abnahme der C_{\max} von Upadacitinib um ca. 50 % und der AUC um ca. 60 %. Veränderungen der Krankheitsaktivität von Patienten sollten überwacht werden, wenn Upadacitinib gleichzeitig mit starken CYP3A4-Induktoren angewendet wird.

Methotrexat und den pH-Wert modifizierende Arzneimittel (z. B. Antacida oder Protonenpumpeninhibitoren) haben keinen Einfluss auf die Plasmaexposition von Upadacitinib.

Potenzielle Auswirkungen von Upadacitinib auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Die mehrfache Anwendung von 30 mg oder 45 mg Upadacitinib einmal täglich bei gesunden Probanden hatte eine eingeschränkte Auswirkung auf die Plasmaexposition von Midazolam (sensitives CYP3A-Substrat) (Abnahme der AUC und C_{\max} von Midazolam um 24–26 %), was darauf hindeutet, dass 30 mg oder 45 mg Upadacitinib einmal täglich einen schwachen induzierenden Effekt auf CYP3A haben kann. In einer klinischen Studie führte die mehrfache Anwendung von Upadacitinib 30 mg einmal täglich bei gesunden Probanden zu einer Abnahme der AUC von Rosuvastatin um 33 % und von Atorvastatin um 23 % sowie einer Abnahme der C_{\max} von Rosuvastatin um 23 %. Upadacitinib hatte keine relevante Auswirkung auf die C_{\max} von Atorvastatin oder auf die Plasmaexposition von ortho-Hydroxy-Atorvastatin (hauptsächlicher aktiver Metabolit von Atorvastatin). Die mehrfache Anwendung von 45 mg Upadacitinib einmal täglich bei gesunden Probanden hatte eine begrenzte Zunahme der AUC und C_{\max} von Dextromethorphan (sensitives CYP2D6-Substrat) um 30 % bzw. 35 % zur Folge, was darauf hindeutet, dass 45 mg Upadacitinib einmal täglich einen schwachen inhibitorischen Effekt auf CYP2D6 hat. Bei gleichzeitiger Anwendung von Upadacitinib wird keine Dosisanpassung von CYP3A-Substraten, CYP2D6-Substraten, Rosuvastatin oder Atorvastatin empfohlen.

Upadacitinib hat keine relevanten Auswirkungen auf die Plasmaexposition von Ethinylestradiol, Levonorgestrel, Methotrexat oder Arzneimitteln, die als Substrate von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 oder CYP2C19 metabolisiert werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (gemäß Abschnitt 4.6 der FI)***Frauen im gebärfähigen Alter***

Frauen im gebärfähigen Alter sollten dazu aufgefordert werden, während der Behandlung und für 4 Wochen nach der letzten Dosis von Upadacitinib eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden. Mädchen und/oder ihre Eltern/betreuenden Personen sind zu informieren, dass sie sich mit dem behandelnden Arzt in Verbindung setzen müssen, sobald bei der Patientin unter der Behandlung mit Upadacitinib die Menarche stattfindet.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Upadacitinib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der FI). Upadacitinib war bei Ratten und Kaninchen teratogen und hatte bei Exposition in utero bei Rattenföten Auswirkungen auf die Knochen und bei Kaninchenföten Auswirkungen auf das Herz.

Upadacitinib ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der FI).

Falls eine Patientin während der Behandlung mit Upadacitinib schwanger wird, sollten die Eltern über das potenzielle Risiko für den Fötus informiert werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Upadacitinib oder dessen Metaboliten in die menschliche Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten aus tierexperimentellen Studien haben gezeigt, dass Upadacitinib in die Milch übergeht (siehe Abschnitt 5.3 der FI).

Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Upadacitinib sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Upadacitinib verzichtet werden soll/die Behandlung mit Upadacitinib zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Die Wirkung von Upadacitinib auf die Fertilität des Menschen wurde nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf Auswirkungen auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3 der FI).

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)

Upadacitinib wurde in klinischen Studien in Dosierungen eingesetzt, die in Bezug auf die AUC Dosis äquivalent zu einer Dosierung von bis zu 60 mg einmal täglich als Retardtablette sind. Die Nebenwirkungen waren vergleichbar mit solchen bei niedrigerer Dosierung, und es wurden keine spezifischen Toxizitäten erkannt. Etwa 90 % von Upadacitinib im systemischen Kreislauf werden innerhalb von 24 Stunden nach Anwendung ausgeschieden (innerhalb des in klinischen

Studien untersuchten Dosisbereichs). 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.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Informationen wurden Annex IIB (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) der Produktinformation von Upadacitinib entnommen (2).

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2 der Produktinformation).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für Upadacitinib wurde kein Annex IV des EPAR erstellt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Identifizierte und potenzielle Risiken bei der Anwendung von Upadacitinib und die entsprechenden Maßnahmen zur Risikominimierung wurden dem aktuellen Risk-Management-Plan (RMP) entnommen (3) und sind in Tabelle 3-20 aufgeführt.

Tabelle 3-20: Identifizierte und potenzielle Risiken sowie fehlende Informationen bei der Anwendung von Upadacitinib und entsprechende Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung
<u>Wichtige identifizierte Risiken</u>	
Schwerwiegende und opportunistische Infektionen einschließlich Tuberkulose	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</u> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4 der Fachinformation (FI) fasst das Risiko zusammen und weist auf Möglichkeiten der Risikominimierung hin. • Die Packungsbeilage beschreibt das Risiko einer Virus-Reaktivierung durch eine RINVOQ-Therapie und enthält einen Warnhinweis für Patienten mit einer Infektion oder wiederkehrenden Infektion, vor und während der Therapie mit RINVOQ ihren Arzt oder Apotheker zu konsultieren. • Die Packungsbeilage empfiehlt Patienten mit aktiver (TB) RINVOQ nicht einzunehmen und sie enthält einen Warnhinweis für Patienten mit vorangegangener TB-Infektion oder für Patienten mit Kontakt zu TB-Patienten, ihren Arzt oder Apotheker vor und während der Behandlung mit RINVOQ zu konsultieren. • Abschnitt 4.2 der FI beschreibt Grenzwerte für die Lymphozyten- und Neutrophilenzahl und ab welchem Grenzwert eine Upadacitinib-Therapie nicht begonnen werden sollte. • Abschnitt 4.2 der FI beschreibt Richtlinien für eine Therapieunterbrechung, die auf der ALC und der ANC basieren. • Abschnitt 4.3 der FI weist darauf hin, dass Upadacitinib bei Patienten mit aktiver TB oder aktiver, schwerer Infektion kontraindiziert ist. • Abschnitt 4.4 der FI besagt, dass Patienten hinsichtlich Anzeichen und Symptomen einer sich neu entwickelnden Infektion während und nach der Behandlung mit Upadacitinib genau überwacht werden sollten und dass die Therapie mit Upadacitinib bei Auftreten einer schweren oder opportunistischen Infektion unterbrochen werden soll. • Abschnitt 4.4 der FI empfiehlt, die Risiken und Vorteile einer Upadacitinib-Therapie bei Patienten mit aktiven, chronischen oder wiederkehrenden Infektionen zu berücksichtigen. <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten, bei denen während einer Upadacitinib-Behandlung eine neue Infektion auftritt, sollten einer

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung
	<p>sofortigen und vollständigen diagnostischen Untersuchung unterzogen werden, die für immunsupprimierte Patienten geeignet ist. Eine geeignete antimikrobielle Therapie sollte begonnen werden, der Patient sollte genau überwacht werden und falls der Patient nicht auf die Therapie anspricht, sollte die Upadacitinib-Behandlung unterbrochen werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Vor Therapiebeginn wird eine Voruntersuchung auf eine TB-Infektion empfohlen und Upadacitinib sollte bei einer diagnostizierten aktiven TB nicht verabreicht werden. Eine TB-Therapie sollte vor Therapiebeginn mit Upadacitinib bei Patienten mit unbehandelter latenter TB oder bei Patienten mit Risikofaktoren für eine TB-Infektion in Betracht gezogen werden. <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Informationsbroschüre für Ärzte (Health Care Provider, HCP) • Patientenpass (Patient Alert Card, PAC)
Herpes zoster	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4 der FI beschreibt das Risiko einer viralen Reaktivierung wie beispielsweise Herpes zoster. • Abschnitt 4.8 der FI beschreibt die Ergebnisse klinischer Studien zu Upadacitinib. • Die Packungsbeilage enthält einen Warnhinweis, dass Patienten mit einer Infektion oder einer wiederkehrenden Infektion ihren Arzt oder Apotheker vor und während der Behandlung mit RINVOQ konsultieren sollen und beschreibt das Risiko einer viralen Reaktivierung. • Die Packungsbeilage enthält einen Warnhinweis, dass Patienten mit einer Herpes zoster Infektion (Gürtelrose) bei Auftreten eines schmerzhaften Hautausschlags mit Blasenbildung ihren Arzt informieren sollen, da dies Anzeichen einer Gürtelrose sein können. • Abschnitt 4.4 der FI empfiehlt, dass bei Patienten mit auftretendem Herpes zoster bis zum Abklingen eine Unterbrechung der Upadacitinib-Therapie in Betracht gezogen wird. <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Informationsbroschüre für Ärzte (Health Care Provider, HCP) • Patientenpass (Patient Alert Card, PAC) <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verschreibungspflichtiges Medikament
Wichtige potenzielle Risiken	
Malignität	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4 der FI beschreibt das Risiko für Patienten mit RA und gibt an, dass es zwar aktuell nur begrenzte klinische Daten zu Upadacitinib gibt, momentan aber Langzeitstudien laufen. • Die Packungsbeilage enthält einen Warnhinweis, dass Krebspatienten, Patienten die eine neue Läsion oder eine Hautveränderung aufweisen oder ein hohes Risiko für Hautkrebs haben, ihren Arzt oder Apotheker vor und während der

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Behandlung mit RINVOQ konsultieren sollten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4 der FI empfiehlt eine regelmäßige Hautuntersuchung bei Patienten mit erhöhtem Hautkrebsrisiko. <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verschreibungspflichtiges Medikament
Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (major adverse cardiovascular event, MACE)	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4 der FI beschreibt die Wirkung von Upadacitinib auf den Lipidstoffwechsel und dass die Auswirkungen einer Upadacitinib-Therapie auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität nicht ermittelt wurden. • Abschnitt 4.4 der FI enthält einen Abschnitt zum kardiovaskulären Risiko mit der Beschreibung eines erhöhten kardiovaskulären Risikos bei Patienten mit RA und dem notwendigen Umgang mit kardiovaskulären Risikofaktoren als Teil der üblichen Standardversorgung. • Abschnitt 4.2 der FI beschreibt die Überwachung von Lipidparametern nach Beginn der Upadacitinib-Behandlung. • Die Packungsbeilage enthält einen Warnhinweis, dass Patienten mit Herzproblemen, hohem Blutdruck oder hohem Cholesterol ihren Arzt oder Apotheker vor und während der Behandlung mit RINVOQ konsultieren sollten. <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Informationsbroschüre für Ärzte (Health Care Provider, HCP) • Patientenpass (Patient Alert Card, PAC) <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verschreibungspflichtiges Medikament
Venöse thromboembolische Ereignisse (tiefe Venenthrombose und Lungenembolie)	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4 der FI weist darauf hin, dass Fälle einer tiefen Venenthrombose und einer Lungenembolie bei Patienten, die JAK-Inhibitoren, einschließlich Upadacitinib, erhalten haben, berichtet worden sind. • Die Packungsbeilage enthält einen Warnhinweis, dass Patienten, die eine tiefe Venenthrombose in den Beinen oder eine Lungenembolie hatten, ihren Arzt oder Apotheker vor und während der Behandlung mit RINVOQ konsultieren sollten. Außerdem wird empfohlen, dass Patienten ihren Arzt über schmerzende, geschwollene Beine, Schmerzen in der Brust oder über Kurzatmigkeit informieren. • Abschnitt 4.4 der FI empfiehlt, dass Upadacitinib bei Patienten mit einem hohen Risiko für eine tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie mit Vorsicht angewendet werden soll. Zu den zu berücksichtigenden Risikofaktoren für eine tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie gehören das Alter, Fettleibigkeit, eine medizinische Vorgeschichte einer tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie, Patienten, die sich einer größeren Operation unterziehen mussten und eine länger andauernde Immobilität. • Abschnitt 4.4 der FI empfiehlt, dass beim Auftreten klinischer Symptome einer tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung
	<p>eine Upadacitinib-Behandlung abgebrochen und die Patienten unverzüglich untersucht und entsprechend behandelt werden sollten.</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Informationsbroschüre für Ärzte (Health Care Provider, HCP) • Patientenpass (Patient Alert Card, PAC) <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verschreibungspflichtiges Medikament
Gastrointestinale Perforation	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verschreibungspflichtiges Medikament
Medikamenteninduzierte Leberschäden	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4 der FI beschreibt die Wirkung von Upadacitinib auf Transaminasen. • Abschnitt 4.4 der FI empfiehlt eine sofortige Untersuchung der Ursache für erhöhte Leberenzymwerte, um mögliche medikamenteninduzierte Leberschäden zu identifizieren. • Abschnitt 4.4 der FI weist daraufhin, dass falls bei einer routinemäßigen Patientenuntersuchung erhöhte Alanin-Transaminase- oder Aspartat-Transaminase-Werte beobachtet werden und ein Verdacht auf medikamentenbedingte Leberschäden besteht, Upadacitinib abgesetzt werden sollte, bis diese Diagnose ausgeschlossen ist. <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verschreibungspflichtiges Medikament
Fötale Fehlbildung nach Exposition in der Gebärmutter	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.6 der FI beschreibt die teratogenen Wirkungen von Upadacitinib in Labortieren, und gibt an, dass es keine oder nur sehr begrenzte Daten hinsichtlich der Verwendung von Upadacitinib bei schwangeren Frauen gibt. • Die Packungsbeilage weist darauf hin, dass RINVOQ nicht von Schwangeren eingenommen werden darf und dass Patientinnen, die während der Behandlung mit RINVOQ schwanger werden, ihren Arzt umgehend konsultieren sollen. • Die Abschnitte 4.3 und 4.6 der FI weisen darauf hin, dass Upadacitinib in der Schwangerschaft kontraindiziert ist. • Abschnitt 4.6 der FI und die Packungsbeilage empfehlen die Verwendung einer wirksamen Schwangerschaftsverhütung. • Abschnitt 4.6 der FI rät, dass Mädchen und/oder ihre Eltern/betreuenden Personen zu informieren sind, dass sie sich mit dem behandelnden Arzt in Verbindung setzen müssen, sobald bei der Patientin unter der Behandlung mit Upadacitinib die Menarche stattfindet

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Die Packungsbeilage informiert betreuende Personen, dass sie ihren behandelnden Arzt wissen lassen, falls ihr Kind seine erste Menstruationsblutung während der Behandlung mit RINVOQ bekommt. <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Informationsbroschüre für Ärzte (Health Care Provider, HCP) • Patientenpass (Patient Alert Card, PAC) <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verschreibungspflichtiges Medikament
Knochenbrüche	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verschreibungspflichtiges Medikament
Fehlende Informationen	
Anwendung bei sehr alten Menschen (≥ 75 Jahre alt)	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2 der FI erklärt, dass es nur begrenzte Daten von Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter gibt. • Abschnitt 4.4 der FI erklärt, dass aufgrund der erhöhten Infektionsinzidenz bei älteren Patienten ≥ 65 Jahren Vorsicht bei der Behandlung dieser Patientenpopulation geboten ist. <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verschreibungspflichtiges Medikament
Anwendung bei Patienten mit Nachweis einer unbehandelten chronischen Infektion mit Hepatitis B oder Hepatitis C	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4 der FI beschreibt das Risiko einer viralen Reaktivierung. • Die Packungsbeilage enthält den Warnhinweis, dass Patienten, die jemals mit Hepatitis B oder C infiziert waren, ihren Arzt oder Apotheker vor und während der Behandlung mit RINVOQ konsultieren sollten. • Abschnitt 4.4 der FI beschreibt die Notwendigkeit eines Screenings und Konsultation eines Hepatologen, wenn HBV-DNA nachgewiesen wurde. <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verschreibungspflichtiges Medikament
Anwendung bei Patienten mit moderater Leberinsuffizienz	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2 der FI beschreibt die Anwendung bei Patienten mit Leberinsuffizienz. • Abschnitt 4.2 der FI besagt, dass Upadacitinib nicht bei Patienten mit schwerer (Child-Pugh C) Leberinsuffizienz eingesetzt werden soll.

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.3 der FI weist darauf hin, dass Upadacitinib bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz kontraindiziert ist. • Die Packungsbeilage empfiehlt, dass Patienten mit schweren Leberproblemen kein RINVOQ einnehmen sollten und enthält den Warnhinweis, dass Patienten vor und während der Behandlung mit RINVOQ ihren Arzt oder Apotheker konsultieren sollten, falls ihre Leberfunktion beeinträchtigt ist. <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verschreibungspflichtiges Medikament
Anwendung bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2 der FI beschreibt die Anwendung bei Patienten mit Niereninsuffizienz. • Abschnitt 4.2 der FI besagt, dass für RA-, PsA-, AS- und AD-Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz die empfohlene Dosis für eine Behandlung mit Upadacitinib 15 mg einmal täglich beträgt. Für CU-Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz beträgt die empfohlene Dosis für die Induktionstherapie 30 mg Upadacitinib einmal täglich und für die Erhaltungstherapie 15 mg Upadacitinib einmal täglich. <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verschreibungspflichtiges Medikament
Langfristige Sicherheit	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4 der FI gibt an, dass die klinischen Daten zu Upadacitinib im Zusammenhang mit Malignität aktuell begrenzt sind, aber Langzeitstudien dazu laufen. <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verschreibungspflichtiges Medikament
Langfristige Sicherheit in Jugendlichen mit AD	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verschreibungspflichtiges Medikament
<p>AD: Atopische Dermatitis; AS: Ankylosierende Spondylitis; CU: Colitis ulcerosa; DNA: Desoxyribonukleinsäure; FI: Fachinformation; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCP: Health Care Provider; JAK: Januskinase; PAC: Patientenpass (Patient Alert Card); PsA: Psoriasis-Arthritis; RA: Rheumatoide Arthritis; TB: Tuberkulose</p>	

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in den Abschnitten 3.4.1 und 3.4.5 wurden der FI, der Produktinformation und dem aktuellen RMP für Upadacitinib entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation für RINVOQ® 15 mg Retardtabletten, RINVOQ® 30 mg Retardtabletten, RINVOQ® 45 mg Retardtabletten Stand: Juli 2022.
2. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Produktinformation RINVOQ® (Upadacitinib), Stand: Juli 2022.
3. AbbVie Inc. Core Risk Management Plan for Rinvoq™ (Upadacitinib) - Version 6.2/ Data Lock Point 30 Apr 2021 (UC). 2022.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-21 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Tuberkulose-Screening: GOP 32670 quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon-gamma Freisetzung GOP 34241 Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane	Vor Therapiebeginn mit Upadacitinib ist ein Tuberkulose (TB)-Screening durchzuführen. Upadacitinib darf nicht bei Patienten mit aktiver TB angewendet werden (S. 2, Abschnitt 4.4 der FI). 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 (S. 2, Abschnitt 4.4 der FI).	ja
2	Hepatitis-Screening: GOP 32781 Nachweis von HBs-Antigen GOP 32614 HBc-Antikörper	Vor Beginn und während einer Therapie mit Upadacitinib sollte ein Screening auf eine virale Hepatitis und die Überwachung einer möglichen Reaktivierung durchgeführt werden (S. 2,	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
	GOP 32617 HBs-Antikörper GOP 32612 Hepatitis-A-Virus-Antikörper GOP 32618 Hepatitis-C-Virus-Antikörper GOP 32823 Hepatitis-B-Virus-DNA quantitativ	Abschnitt 4.4 der FI).	
3	Blutstatus: GOP 32122 vollständiger Blutstatus	Die Behandlung sollte bei Patienten mit einer absoluten Lymphozytenzahl (ALC) von weniger als $0,5 \times 10^9$ Zellen/l, einer absoluten Neutrophilenzahl (ANC) von weniger als 1×10^9 Zellen/l oder einem Hämoglobinspiegel von weniger als 8 g/dl nicht begonnen werden. [...]. Eine Unterbrechung der Behandlung kann erforderlich sein, bis die [...] Laborwertabweichungen entsprechend normalisiert sind (S. 1, Abschnitt 4.2 der FI). Bestimmung der Werte vor Beginn und dann spätestens zwölf Wochen nach Beginn der Behandlung. Anschließend entsprechend der individuellen Behandlung des Patienten (S. 1, Abschnitt 4.2, Tabelle 1 der FI.: Überwachung der Laborparameter).	ja
4	Leberwerte: GOP 32071 (gamma-GT) GOP 32068 (AP) GOP 32070 (GPT) GOP 32069 (GOT) Kontrolle leberbezogener Enzyme	Die Behandlung mit Upadacitinib war im Vergleich zu Placebo mit einer höheren Inzidenz für erhöhte Leberwerte verbunden. (S. 3, Abschnitt 4.4 der FI) Die Werte sind vor Beginn und während der Behandlung entsprechend der routinemäßigen Untersuchung des Patienten zu bestimmen (S. 3, Abschnitt 4.4 der FI; vgl. auch S. 1, Abschnitt 4.2, Tabelle 1 der FI.: Überwachung	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		der Laborparameter)	
5	Cholesterin: GOP 32060 Cholesterin (gesamt) GOP 32061 HDL-Cholesterin GOP 32062 LDL-Cholesterin	Eine Unterbrechung der Behandlung kann erforderlich sein, bis die in Tabelle 1 der FI beschriebenen Laborwertabweichungen entsprechend normalisiert sind. (S. 1, Abschnitt 4.2 der FI) Die Patienten sollten entsprechend den internationalen klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie behandelt werden. Überwachung: Zwölf Wochen nach Beginn der Behandlung, danach entsprechend den internationalen klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie (S. 1, Abschnitt 4.2, Tabelle 1 der FI: Überwachung der Laborparameter).	ja
ALC: Absolute Lymphozytenzahl; ANC: Absolute Neutrophilenzahl; AP: Alkalische Phosphatase; DNA: Desoxyribonukleinsäure; FI: Fachinformation; GOP: Gebührenordnungsposition; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transferase; GT: Glutamyl-Transferase; HBc: Hepatitis-B-Core; HBs: Hepatitis-B-Surface; HDL: High-Density Lipoprotein; LDL: Low-Density Lipoprotein; TB: Tuberkulose			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Juli 2022 (1)

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-21, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-21 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

2022/Q3

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation für RINVOQ® 15 mg Retardtabletten, RINVOQ® 30 mg Retardtabletten, RINVOQ® 45 mg Retardtabletten
Stand: Juli 2022.