

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Upadacitinib (RINVOQ®)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 24.04.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	11
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	21
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	27

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Wirksamkeit der Induktionsstudien U-ECXEED und U-ECXEL, sowie der Erhaltungsstudie U-ENDURE	16
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Verträglichkeit der Induktionsstudien U-ECXEED und U-ECXEL, sowie der Erhaltungsstudie U-ENDURE	18
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	26

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CDAI	Crohn's Disease Activity Index
CED	Chronisch-entzündliche Darmerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P450
DMARD	Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Disease-modifying Antirheumatic Drug)
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme mit den deutschen Modifikationen, 10. Revision (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10 th Revision German Modification)
IL	Interleukin
ITT	Intention-to-Treat
i.v.	Intravenös
JAK	Januskinase
KI	Konfidenzintervall
MACE	Major Adverse Cardiovascular Event
MC	Morbus Crohn
MRT	Magnetresonanztomografie
MWD	Mittelwertdifferenz
N	Anzahl Patienten in der Analyse
n	Anzahl von Patienten mit Ereignis
NSAR	Nicht steroidales Antirheumatikum (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug)
PZN	Pharmazentralnummer

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
RD	Risikodifferenz
SA	Safety Analysis
s.c.	Subkutan
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TB	Tuberkulose
TNF	Tumornekrosefaktor
UE	Unerwünschtes Ereignis
VTE	Venöse Thromboembolie
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

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

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Upadacitinib
Handelsname:	RINVOQ® 15 mg Retardtabletten RINVOQ® 30 mg Retardtabletten RINVOQ® 45 mg Retardtabletten
ATC-Code:	L04AA44
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	43388
Pharmazentralnummer (PZN)	15620317 15620369 17397645 17397705 17903120
ICD-10-GM-Code	K50.- Crohn-Krankheit [Enteritis regionalis] [Morbus C] (K50.0, K50.1, K50.8-, K50.9)
Alpha-ID	1 I5643 K50.0 Crohn-Ileitis 1 I5642 K50.0 Crohn-Krankheit des Dünndarmes 1 I87833 K50.0 Crohn-Krankheit des Duodenums 1 I87846 K50.0 Crohn-Krankheit des Ileums 1 I87848 K50.0 Crohn-Krankheit des Jejunums 1 I87894 K50.0 Enteritis regionalis des Duodenums 1 I87847 K50.0 Enteritis regionalis des Ileums 1 I87849 K50.0 Enteritis regionalis des Jejunums 1 I16942 K50.0 Ileitis diffusa 1 I16938 K50.0 Ileitis regionalis 1 I16939 K50.0 Ileitis segmentalis

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Wirkstoff:	Upadacitinib
	<p>1 I16941 K50.0 Ileitis terminalis</p> <p>1 I5644 K50.0 Ileitis ulcerosa chronica stenosans</p> <p>1 I5645 K50.0 Morbus Crohn des Dünndarmes</p> <p>1 I91437 K50.0 Regionale Dünndarmenteritis</p> <p>1 I91481 K50.0 Regionale Ileumentzündung</p> <p>1 I91480 K50.0 Terminale Ileumentzündung</p> <p>1 I5649 K50.1 Colitis granulomatosa</p> <p>1 I26050 K50.1 Colitis granulomatosa regionalis</p> <p>1 I26051 K50.1 Colitis gravis regionalis</p> <p>1 I26049 K50.1 Colitis regionalis</p> <p>1 I5646 K50.1 Crohn-Krankheit des Dickdarmes</p> <p>1 I87895 K50.1 Crohn-Krankheit des Kolons</p> <p>1 I87851 K50.1 Crohn-Krankheit des Rektums</p> <p>1 I87850 K50.1 Enteritis regionalis des Dickdarmes</p> <p>1 I87896 K50.1 Enteritis regionalis des Kolons</p> <p>1 I87852 K50.1 Enteritis regionalis des Rektums</p> <p>1 I74929 K50.1 Granulomatöse Kolitis</p> <p>1 I5648 K50.1 Kolonenteritis</p> <p>1 I5650 K50.1 Morbus Crohn des Dickdarmes</p> <p>1 I5647 K50.1 Morbus Crohn des Kolons</p> <p>1 I5651 K50.1 Morbus Crohn des Rektums</p> <p>0 I5652 K50.8 Enteritis des Dünndarmes und des Kolons</p> <p>1 I115933 K50.80 Crohn-Krankheit des Magens</p> <p>1 I115934 K50.81 Crohn-Krankheit der Speiseröhre</p> <p>1 I87913 K50.82 Crohn-Krankheit des Dünndarmes und des Dickdarmes</p> <p>1 I99515 K50.82 Crohn-Krankheit des Dünndarmes und des Dickdarmes mit Abszess</p> <p>1 I87914 K50.82 Enteritis regionalis des Dünndarmes und des Dickdarmes</p> <p>1 I18513 K50.9 Crohn-Krankheit</p> <p>1 I66702 K50.9 Crohn-Krankheit mit Abszess</p> <p>1 I18514 K50.9 Enteritis regionalis</p> <p>1 I18516 K50.9 Enteritis segmentalis</p> <p>1 I86992 K50.9 Granulomatöse Enteritis</p> <p>1 I18515 K50.9 Ileocolitis regionalis</p> <p>1 I18518 K50.9 Morbus Crohn</p>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Wirkstoff:	Upadacitinib
	1 I70685 K50.9 Regionale Enteritis 1 I18517 K50.9 Regionale Ileokolitis
ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme mit den deutschen Modifikationen; PZN: Pharmazentralnummer	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
RINVOQ wird angewendet zur Behandlung des mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.	12.04.2023	A
a: Angabe „A“ bis „Z“		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der aktiven nicht röntgenologischen axialen Spondyloarthritis bei erwachsenen Patienten mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die unzureichend auf nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben.	27.07.2022
RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.	22.07.2022
RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen.	20.08.2021
RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. RINVOQ kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden.	22.01.2021
RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der aktiven ankylosierenden Spondylitis bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.	22.01.2021
RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. RINVOQ kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden.	16.12.2019
CRP: C-reaktives Protein; DMARD: Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; MRT: Magnetresonanztomografie; NSAR: Nicht steroidales Antirheumatikum	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Zielpopulation	
	Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.	
	Population A (Fragestellung 1)	
	Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.	TNF-Inhibitor (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)
	Population B (Fragestellung 2)	
Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.	TNF-Inhibitor (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)	
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MC: Morbus Crohn; TNF: Tumornekrosefaktor</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Für das zu bewertende Arzneimittel Upadacitinib wurde von der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG im vorliegenden Anwendungsgebiet des Morbus Crohn (MC) keine Beratung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) angefordert. Die Festlegung der ZVT in der vorliegenden Indikation war zuvor bereits Gegenstand zweier Beratungsgespräche mit dem G-BA zum Wirkstoff Risankizumab (am 28. Juli 2016 [Beratungsanforderung: 2016-B-013] und am 03. März 2017 [Beratungsanforderung: 2016-B-184]). Im Jahr 2021 erfolgte eine erneute Beratung zum Wirkstoff Risankizumab, bei der die ZVT im Beratungsgespräch mit dem G-BA am 30. September 2021 (Beratungsanforderung: 2021-B-230) festgelegt wurde. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG geht von der Übertragbarkeit der für den Wirkstoff Risankizumab im Anwendungsgebiet MC bestimmten ZVT-Auswahl auf das zu bewertende Arzneimittel aus. Die AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG stimmt der Festlegung der ZVT durch den G-BA zu.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Upadacitinib ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet ergeben sich für Upadacitinib gemäß den Vorgaben durch den G-BA die folgenden zwei Patientenpopulationen:

- Population A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.
- Population B: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

Für beide Patientenpopulationen wurde keine Evidenz für einen direkten Vergleich zur ZVT identifiziert. Es liegen zudem keine Studien zu Upadacitinib vor, die für einen adjustierten oder historischen indirekten Vergleich zur ZVT geeignet sind. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG verzichtet daher auf die Durchführung von indirekten Vergleichen. Eine Aussage über einen Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber der ZVT ist somit für die Zielpopulation sowie für die Population A und B nicht möglich. Ein Zusatznutzen wird entsprechend nicht beansprucht. Auf eine Darstellung der vom G-BA bestimmten Populationen A und B wird daher im Rahmen des Nutzendossiers verzichtet.

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Behandlung mit Upadacitinib wird für die Gesamtpopulation anhand der zulassungsrelevanten placebokontrollierten Phase-III-Studien U-EXCEED und U-EXCEL (jeweils Induktionsstudien), sowie U-ENDURE (Erhaltungstudie) berichtet. Die Ergebnisse der Gesamtpopulation sind im Nutzendossier und zusammenfassend in Tabelle 1-7 dargestellt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Wirksamkeit der Induktionsstudien U-ECXEED und U-EXCEL, sowie der Erhaltungsstudie U-ENDURE

Endpunkt	Effektschätzer: Upadacitinib vs. Placebo			
	[95 %-KI]			
	p-Wert			
	Induktionsphase (Woche 12)		Erhaltungsphase (Woche 52)	
U-EXCEED	U-EXCEL	U-ENDURE		
45 mg	45 mg	15 mg	30 mg	
Klinische Remission				
CDAI < 150	RD: 17,9 [10,0; 25,8] p < 0,0001 Ergänzend Woche 4: RD: 12,1 [4,7; 19,5] p = 0,0013	RD: 20,8 [12,7; 28,8] p < 0,0001 Ergänzend Woche 4: RD: 10,8 [2,9; 18,6] p = 0,0071	RD: 23,7 [15,2; 32,1] p < 0,0001	RD: 32,8 [23,9; 41,6] p < 0,0001
Aufrechterhaltung der klinischen Remission (CDAI < 150)	- ^a	- ^a	RD: 31,6 [19,6; 43,6] p < 0,0001	RD: 43,4 [31,4; 55,5] p < 0,0001
Steroidfreie klinische Remission ^b	RD: 22,5 [11,1; 34,0] p = 0,0001	RD: 27,7 [15,7; 39,8] p < 0,0001	RD: 35,4 [23,3; 47,5] p < 0,0001	RD: 32,3 [20,1; 44,5] p < 0,0001
Klinisches Ansprechen/Symptomatik				
Verbesserung des CDAI um ≥ 100 Punkte	RD: 22,8 [14,4; 31,2] p < 0,0001 Ergänzend Woche 2: RD: 20,7 [13,7; 27,8] p < 0,0001	RD: 19,8 [11,3; 28,4] p < 0,0001 Ergänzend Woche 2: RD: 11,7 [4,2; 19,2] p = 0,0022	RD: 27,1 [18,3; 35,8] p < 0,0001	RD: 36,4 [27,5; 45,2] p < 0,0001
Mukosaheilung				
Endoskopisches Ansprechen	RD: 31,2 [25,5; 37,0] p < 0,0001	RD: 33,0 [26,2; 39,9] p < 0,0001	RD: 21,0 [13,6; 28,4] p < 0,0001	RD: 33,7 [26,0; 41,3] p < 0,0001
Endoskopische Remission	RD: 16,8 [12,0; 21,6] p < 0,0001	RD: 21,8 [15,8; 27,8] p < 0,0001	RD: 14,4 [7,7; 21,0] p < 0,0001	RD: 23,6 [16,1; 31,0] p < 0,0001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
Verbesserung des IBDQ-Gesamtscores	MWD: 24,3 [17,2; 31,5] p < 0,0001	MWD: 21,8 [15,6; 28,1] p < 0,0001	MWD: 12,9 [4,3; 21,4] p = 0,0033	MWD: 18,1 [9,8; 26,4] p < 0,0001

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer: Upadacitinib vs. Placebo			
	[95 %-KI]			
	p-Wert			
	Induktionsphase (Woche 12)		Erhaltungsphase (Woche 52)	
U-EXCEED	U-EXCEL	U-ENDURE		
45 mg	45 mg	15 mg	30 mg	
<p>a: Aufgrund der Operationalisierung des Endpunkts war keine Berechnung des Effektschätzers möglich.</p> <p>b: Für Woche 12 (U-EXCEED, U-EXCEL): Anteil der Patienten nach Absetzen der Kortikosteroide zur Behandlung von MC und Erreichen einer klinischen Remission nach CDAI zu Woche 12 bei Patienten mit Kortikosteroideinnahme zu Baseline; für Woche 52 (U-ENDURE): Anteil der Patienten nach Absetzen der Kortikosteroide zur Behandlung von MC für mindestens 90 Tage vor Woche 52 und Erreichen einer klinischen Remission nach CDAI zu Woche 52 bei Patienten mit Kortikosteroideinnahme zu Baseline der Induktion.</p> <p>Analysepopulation: ITT1 Analysis Set</p> <p>Der Effektschätzer für binäre Endpunkte ist die RD. Eine RD größer Null stellt einen Vorteil von Upadacitinib gegenüber Placebo dar. Der Effektschätzer für kontinuierliche Endpunkte ist die MWD. MWD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib gegenüber Placebo dar.</p> <p>CDAI: Crohn's Disease Activity Index; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MC: Morbus Crohn; MWD: Mittelwertdifferenz; RD: Risikodifferenz;</p>				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Verträglichkeit der Induktionsstudien U-ECXEED und U-ECXEL, sowie der Erhaltungsstudie U-ENDURE

Verträglichkeit	U-EXCEED (Woche 12)		U-EXCEL (Woche 12)		U-ENDURE (Woche 52)		
	Upadacitinib 45 mg	Placebo	Upadacitinib 45 mg	Placebo	Upadacitinib 15 mg	Upadacitinib 30 mg	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)						
UE	221/324 (68,2)	112/171 (65,5)	219/350 (62,6)	103/176 (58,5)	165/221 (74,7)	176/229 (76,9)	169/223 (75,8)
SUE	30/324 (9,3)	17/171 (9,9)	24/350 (6,9)	12/176 (6,8)	26/221 (11,8)	24/229 (10,5)	31/223 (13,9)
Schwere UE (CTCAE- Grad ≥ 3)	28/324 (8,6)	20/171 (11,7)	31/350 (8,9)	15/176 (8,5)	28/221 (12,7)	20/229 (8,7)	24/223 (10,8)
UE, die zum Behandlungsabbruch führen	18/324 (5,6)	7/171 (4,1)	15/350 (4,3)	10/176 (5,7)	16/221 (7,2)	13/229 (5,7)	8/223 (3,6)
UE, die zum Tod führen	0/324 (0,0)	0/171 (0,0)	0/350 (0,0)	0/176 (0,0)	0/221 (0,0)	0/229 (0,0)	0/223 (0,0)
Analysepopulation: SA1 Set CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl von Patienten mit Ereignis; SA: Safety Analysis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis							

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Gesamtschau wurden in den Induktionsstudien U-ECXEED und U-EXCEL, sowie in der Erhaltungsstudie U-ENDURE in mehreren Wirksamkeitsendpunkten deutliche Vorteile einer Upadacitinib-Behandlung gegenüber Placebo bei MC-Patienten gezeigt. Bereits zu Woche 2 bestand ein signifikanter Unterschied im klinischen Ansprechen nach Δ CDAI 100 zwischen einer Upadacitinib- und Placebo-Behandlung, was den schnellen Wirkeintritt und damit die rasche Symptomlinderung durch eine Upadacitinib-Therapie bestätigt. Weiterhin ist eine Behandlung mit Upadacitinib auch zur Langzeitsymptomkontrolle des MC geeignet. Die Therapie mit Upadacitinib führt bei der Mehrheit der Patienten zu einer anhaltenden klinischen Remission (Woche 52). Die Studienergebnisse zur steroidfreien klinischen Remission zeigen zudem deutlich, dass unter einer Upadacitinib-Therapie das Erreichen einer klinischen Remission ohne den Einsatz von Kortikosteroiden für Patienten möglich wird. Weiterhin wurden unter Upadacitinib-Therapie die endoskopischen Endpunkte erreicht und somit eine signifikante Verbesserung der mukosalen Entzündung verzeichnet. Zudem kann unter Upadacitinib-Therapie eine signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erzielt werden. Das Verträglichkeitsprofil von Upadacitinib ist vergleichbar mit dem von Placebo und entspricht dem gut charakterisierten Sicherheitsprofil von Upadacitinib in den bisher zugelassenen Anwendungsgebieten.

Zusammenfassend bietet Upadacitinib folgende Vorteile für MC-Patienten:

- Verbesserung und Aufrechterhaltung der Lebensqualität
- Rascher Wirkeintritt und somit schnelle Linderung belastender Symptome
- Langzeitkontrolle der Symptomatik durch Aufrechterhaltung der Remission
- Schnelle und zugleich anhaltende Krankheitskontrolle
- Steroidfreie klinische Remission bereits nach der 12-wöchigen Induktionsphase
- Erreichen des langfristigen Therapieziels: Mukosaheilung
- Gut charakterisiertes Sicherheitsprofil über mehrere Indikationen hinweg
- Januskinase (JAK)-Inhibition als neuen Therapieansatz beim MC

Die Behandlung mit Upadacitinib stellt einen optimierten und gut verträglichen Therapieansatz für MC-Patienten mit einer langen Krankheitsgeschichte und einem hohen ungedeckten medizinischen Bedarf dar. Upadacitinib ist der erste in der MC zugelassene JAK-Inhibitor, der den therapeutischen Bedarf der schwer betroffenen Patienten mit dieser stark belastenden Erkrankung adressiert. Aufgrund seines guten Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofils ist Upadacitinib eine Bereicherung der Therapielandschaft in Deutschland.

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Population A (Fragestellung 1)	
	Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.	nein
	Population B (Fragestellung 2)	
	Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.	nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung b: Angabe „ja“ oder „nein“ MC: Morbus Crohn		

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

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Upadacitinib konnte keine für die Nutzenbewertung relevante Studie identifiziert werden, die einen direkten Vergleich gegenüber der ZVT ermöglicht. Es liegen zudem keine Studien zu Upadacitinib beim MC vor, die für einen adjustierten oder historischen indirekten Vergleich zur ZVT geeignet sind. Eine Aussage über einen Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber der ZVT ist somit für die Zielpopulation nicht möglich. Ein Zusatznutzen wird entsprechend nicht beansprucht.

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

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

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

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation für die Behandlung mit Upadacitinib sind erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben. Diese Patienten werden, durch Vorgabe des G-BA, in zwei Patientenpopulationen eingeteilt:

- **Population A:** Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.
- **Population B:** Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

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

MC ist eine chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED), bei der rezidivierende oder permanent aktive Entzündungen des Darms auftreten. Die Entzündungen verlaufen durch alle Gewebsschichten der Darmwand, wobei es unter anderem zu Darmwandschädigungen kommt. MC zeigt typischerweise ein diskontinuierliches Befallsmuster, wobei prinzipiell alle Abschnitte des Gastrointestinaltrakts in unterschiedlicher Kombination und Stärken befallen sein können. Die Erkrankung belastet die Patienten nicht nur physisch durch abdominale Schmerzen, Diarrhö, Gewichtsverlust und Fatigue, sondern schränkt diese oftmals in

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

sämtlichen Lebensbereichen ein. Die Erkrankung beeinträchtigt die Lebensqualität, das soziale und psychische Wohlergehen der Betroffenen, sowie die Fähigkeit den Lebensalltag zu bewältigen. MC hat einen progressiven, destruktiven Krankheitsverlauf. Um Krankheitsschübe und Komplikationen im Darmbereich zu vermeiden, ist bei Krankheitsbeginn eine sofortige und langfristige Behandlung notwendig. Eine MC-Therapie soll neben der Symptomkontrolle auch die Progression der Erkrankung langfristig aufhalten, Schädigungen des Darms verhindern, die Lebensqualität normalisieren sowie eine Mukosaheilung erreichen.

Eine langanhaltende Remission wird trotz bisher verfügbarer Therapieoptionen nicht ausreichend erreicht; ein hoher Anteil der Patienten spricht nur unzureichend auf die vorhandenen Therapien an bzw. verliert das Ansprechen. Die bisher zugelassenen Biologika (TNF-, Integrin- und Interleukin (IL)-12/-23-Inhibitoren) erreichen nur bedingt eine Mukosaheilung. Entsprechend besteht weiterhin ein sehr hoher Bedarf an hochwirksamen, innovativen Therapiealternativen mit gutem Nebenwirkungsprofil, damit die langfristigen Therapieziele anhaltende klinische Remission möglichst auch ohne den zusätzlichen Einsatz von Kortikosteroiden, Normalisierung der Lebensqualität und eine mukosale Heilung erreicht werden können. Upadacitinib ist der erste in der Indikation MC zugelassene selektive und reversible JAK-Inhibitor. Durch die Bereitstellung eines neuen Wirkprinzips trägt die Zulassung von Upadacitinib maßgeblich zur Deckung des therapeutischen Bedarfs der Patienten mit dieser stark belastenden Erkrankung bei. Unter einer Therapie mit Upadacitinib erreichen signifikant mehr Patienten eine klinische Remission bzw. eine anhaltende Kontrolle der Erkrankung und ein schnelles klinisches Ansprechen. Insbesondere die steroidfreie klinische Remission bereits nach der Induktionsphase und das Erreichen einer mukosalen Heilung unter einer Upadacitinib-Therapie sind hierbei hervorzuheben. Zudem zeigt Upadacitinib ein gut charakterisiertes Sicherheitsprofil.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Zielpopulation ^b	27.107 (18.875 – 35.340)
	Population A ^c	16.373 (11.401 – 21.345)
	Population B ^d	10.734 (7.475 – 13.995)
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung</p> <p>b: Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>c: Population A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>d: Population B: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MC: Morbus Crohn</p>		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.	Population A ^b	Nicht belegt	16.373 (11.401 – 21.345)
		Population B ^c	Nicht belegt	10.734 (7.475 – 13.995)
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung</p> <p>b: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>c: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MC: Morbus Crohn</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Zielpopulation (Population A/B)	14.451,20 € ^b 18.444,99 € ^c
<p>Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, 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 mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>Population B: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung</p> <p>b: Bei Gabe von 15 mg Upadacitinib täglich</p> <p>c: Bei Gabe von 30 mg Upadacitinib täglich</p> <p>MC: Morbus Crohn</p>		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/ Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Population A/B	Adalimumab	Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.	12.428,69 € ^b 24.809,76 € ^c
	Population A/B	Infliximab ^d		19.121,28 € ^e 37.261,63 € ^f
	Population A/B	Ustekinumab		21.143,53 € ^g 31.961,15 € ^h
	Population A/B	Vedolizumab		14.808,40 € ⁱ 15.853,12 € ^j 31.706,22 € ^k

Population A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

Population B: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung

b: Dosierung von 40 mg s.c. alle 2 Wochen

c: Dosierung von 40 mg s.c. wöchentlich bzw. 80 mg s.c. alle 2 Wochen

d: Infliximab kann als Erhaltungstherapie auch s.c. angewendet werden. Die Darstellung in der Kostenberechnung beschränkt sich auf die festbetragsgeregelte i.v. Infusionstherapie.

e: Dosierung von 5 mg i.v. pro kg Körpergewicht alle 8 Wochen

f: Dosierung von 10 mg i.v. pro kg Körpergewicht alle 8 Wochen

g: Dosierung von 90 mg s.c. alle 12 Wochen

h: Dosierung von 90 mg s.c. alle 8 Wochen

i: Dosierung von 108 mg s.c. alle 2 Wochen

j: Dosierung von 300 mg i.v. alle 8 Wochen

k: Dosierung von 300 mg i.v. alle 4 Wochen

i.v.: Intravenös; MC: Morbus Crohn; s.c.: Subkutan

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation [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.

Einleitung der Therapie

Die empfohlene Anfangsdosis von Upadacitinib beträgt 45 mg einmal täglich über 12 Wochen. Bei Patienten, die nach der anfänglichen 12-wöchigen Induktion keinen ausreichenden therapeutischen Nutzen erzielt haben, kann eine verlängerte Induktion über weitere 12 Wochen mit einer Dosis von 30 mg einmal täglich angemessen sein. Bei diesen Patienten sollte Upadacitinib abgesetzt werden, wenn nach 24 Behandlungswochen kein therapeutischer Nutzen nachweisbar ist.

Erhaltungstherapie

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

- Eine Dosis von 15 mg wird bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für VTE, MACE und maligne Erkrankungen empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
- Eine Dosis von 30 mg einmal täglich kann bei Patienten mit hoher Krankheitslast, bei denen kein erhöhtes Risiko für VTE, MACE und maligne Erkrankungen besteht (siehe Abschnitt 4.4) oder die mit einer Dosis von 15 mg einmal täglich keinen ausreichenden therapeutischen Nutzen erzielen, angemessen sein.
- Es sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden, um das Ansprechen aufrechtzuerhalten.

Bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis 15 mg einmal täglich (siehe Abschnitt 4.4).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der FI)

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der FI genannten sonstigen Bestandteile
- Aktive Tuberkulose (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)

Upadacitinib sollte nur angewendet werden, wenn keine geeigneteren Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen:

- bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter;
- bei Patienten mit einer atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder anderen kardiovaskulären Risikofaktoren (z. B. Raucher oder ehemalige Langzeitraucher);
- bei Patienten mit Risikofaktoren für maligne Erkrankungen (z. B. aktuelle oder zurückliegende maligne Erkrankungen)

Anwendung bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter

In Anbetracht des in einer großen randomisierten Studie zu Tofacitinib (ein weiterer Januskinase (JAK)-Inhibitor) beobachteten erhöhten Risikos für MACE, maligne Erkrankungen, schwere Infektionen und Gesamtmortalität bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter sollte Upadacitinib bei diesen Patienten nur angewendet werden, wenn keine geeigneteren Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen.

Bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter besteht bei 30 mg Upadacitinib einmal täglich ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen. Daher beträgt die empfohlene Dosis für die Langzeitanwendung bei dieser 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)

In Abschnitt 4.5 der FI sind potenzielle Auswirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Upadacitinib (gleichzeitige Anwendung mit Cytochrom P450 (CYP)3A4-Inhibitoren und CYP3A4-Induktoren) sowie potenzielle Auswirkungen von Upadacitinib auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel beschrieben.

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

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

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

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

Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der FI)

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