

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

Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, 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: 24.04.2023

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----------|
| 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 | 10 |
| 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 | 10 |
| 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 | 24 |
| 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland | 30 |
| 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation | 34 |
| 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | 38 |
| 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 | 39 |
| 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 | 40 |
| 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 50 |
| 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer | 50 |
| 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie | 56 |
| 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 58 |
| 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | 60 |
| 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten | 65 |
| 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen | 66 |
| 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 | 67 |
| 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 | 68 |
| 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 70 |
| 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation | 70 |
| 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen | 81 |
| 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels | 81 |
| 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan | 82 |
| 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 89 |
| 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 | 89 |
| 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 | 89 |
| 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V | 90 |
| 3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 | 93 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 3-1: Zusammenfassung der Montreal-Klassifikation für MC | 21 |
| Tabelle 3-2: Einteilung des CDAI..... | 23 |
| Tabelle 3-3: 5-Jahres-Prognose für die 1-Jahres-Prävalenz des MC in der erwachsenen deutschen Bevölkerung | 33 |
| Tabelle 3-4: 5-Jahres-Prognose für die 1-Jahres-Inzidenz des MC in der erwachsenen deutschen Bevölkerung | 34 |
| Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation | 35 |
| Tabelle 3-6: Ableitung der Anzahl der Patienten bzw. der GKV-Patienten in der Zielpopulation und der Population A und B | 36 |
| Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)..... | 38 |
| Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 51 |
| Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 54 |
| Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 56 |
| Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 59 |
| Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 61 |
| Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit | 63 |
| Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) | 63 |
| Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)..... | 65 |
| Tabelle 3-16: Überwachung der Laborparameter | 71 |
| Tabelle 3-17: Empfohlene Dosis bei schwerer Niereninsuffizienz ^a | 72 |
| Tabelle 3-18: Identifizierte und potenzielle Risiken sowie fehlende Informationen bei der Anwendung von Upadacitinib und entsprechende Maßnahmen zur Risikominimierung..... | 82 |
| Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind | 90 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abbildung 1: Beteiligte Zytokine und deren Signaltransduktion in der Pathogenese des Morbus Crohn | 14 |
| Abbildung 2: Intensität und Häufigkeit der symptomatischen Krankheitsverläufe von MC... 15 | 15 |
| Abbildung 3: Lokalisation (L) und Komplikationen (Behaviour, B) des Morbus Crohn anhand der Montreal-Klassifikation..... | 22 |
| Abbildung 4: Behandlungsziele für Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung (MC und CU)..... | 26 |
| Abbildung 5: Herleitung der Prävalenz von MC | 31 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| 6-MP | 6-Mercaptopurin |
| AD | Atopische Dermatitis |
| ALC | Absolute Lymphozytenzahl |
| ALT | Alanin-Aminotransferase |
| ANC | Absolute Neutrophilenzahl |
| AOK | Allgemeine Ortskrankenkasse |
| AP | Alkalische Phosphatase |
| AST | Aspartat-Aminotransferase |
| AUC | Area Under the Curve |
| AZA | Azathioprin |
| CDAI | Crohn`s Disease Activity Index |
| CDEIS | Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity |
| CED | Chronisch-entzündliche Darmerkrankung |
| C _{max} | Maximum concentration |
| CRP | C-reaktives Protein |
| CT | Computertomografie |
| CU | Colitis ulcerosa |
| CYP | Cytochrome P450 |
| DGVS | Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten |
| DMARD | Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Disease-modifying Antirheumatic Drug) |
| DNA | Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid) |
| EBM | Einheitlicher Bewertungsmaßstab |
| ECCO | European Crohn´s and Colitis Organisation |
| eGFR | Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate) |
| EIM | Extraintestinale Manifestation |
| EMA | Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency) |
| EPAR | European Public Assessment Report |
| EU | Europäische Union |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| FC | Fäkales Calprotectin |
| FI | Fachinformation |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GFL | Gesundheitsforen Leipzig GmbH |
| GI/GIT | Gastrointestinaltrakt |
| 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 |
| HBV | Hepatitis-B-Virus |
| HCP | Health Care Provider |
| HDL | High-Density Lipoprotein |
| IBDQ | Inflammatory Bowel Disease Questionnaire |
| ICD-10 | Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10 th revision) |
| IFN | Interferon |
| IL | Interleukin |
| IOIBD | International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease |
| IU | International Unit |
| i.v. | Intravenös |
| JAK | Januskinase |
| KBV | Kassenärztliche Bundesvereinigung |
| LDL | Low-Density Lipoprotein |
| LE | Lungenembolie |
| MACE | Major Adverse Cardiovascular Event |
| MC | Morbus Crohn |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| MR | Magnetresonanz |
| MTX | Methotrexat |
| NMSC | Nichtmelanozytärer Hautkrebs (Non-Melanoma Skin Cancer) |
| NOD2 | Nucleotide-binding Oligomerization Domain-containing 2 |
| PAC | Patientenpass (Patient Alert Card) |
| PMN | Polymorphkernige Leukozyten (Polymorphonuclear Leucozyte) |
| p.o. | Peroral |
| PRO | Patientenberichteter Endpunkt (Patient-Reported Outcome) |
| PZN | Pharmazentralnummer |
| QoL | Lebensqualität (Quality of Life) |
| RA | Rheumatoide Arthritis |
| RCT | Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial) |
| RMP | Risikomanagementplan (Risk-Management-Plan) |
| s.c. | Subkutan |
| SES-CD | Simple Endoscopic Score for Crohn`s Disease |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| STAT | Signal Transducers and Activators of Transcription |
| STRIDE | Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease |
| STROSA | Standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdatenanalysen |
| TB | Tuberkulose |
| TDM | Therapeutisches Drug Monitoring |
| Th | T-Helferzellen |
| TNF | Tumornekrosefaktor |
| Treg | Regulatorische T-Zelle |
| TrG | Tragende Gründe |
| 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 3.3)

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 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.

Für das vorliegende Dossier ergeben sich für Upadacitinib gemäß den Vorgaben durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) die folgenden zwei Patientenpopulationen mit den zugehörigen zweckmäßigen Vergleichstherapien (ZVT):

- Population A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn (MC), die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben:
 - Ein Tumornekrosefaktor (TNF)-Inhibitor (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)
- 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:
 - Ein TNF-Inhibitor (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)

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 des MC keine Beratung zur ZVT beim 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]) (1, 2). 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) wie folgt festgelegt wurde (3):

- a) „Erwachsene [...] mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben
 - Ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)

- b) Erwachsene [...] mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben
- Ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)“

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 der 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 MC hat AbbVie den G-BA für ein Beratungsgespräch zum Wirkstoff Risankizumab aufgesucht, der sich zeitgleich in der klinischen Entwicklung befand (1-3). Da sich die Anwendungsgebiete im Wortlaut zwischen Risankizumab und Upadacitinib nicht wesentlich unterscheiden, geht AbbVie von einer Übertragbarkeit der für den Wirkstoff Risankizumab im Anwendungsgebiet MC bestimmten ZVT-Auswahl auf das zu bewertende Arzneimittel Upadacitinib aus.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die verwendeten Informationen wurden der Fachinformation von Upadacitinib sowie den finalen Niederschriften zu Beratungsgesprächen beim G-BA entnommen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2016-B-013. 2016.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2016-B-184. 2017.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2021-B-230. 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.

Als chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) werden Erkrankungen bezeichnet, bei denen rezidivierende oder permanent aktive Entzündungen des Darms auftreten. Die häufigsten CED sind MC und Colitis ulcerosa (CU). Die Ursachen einer CED sind unklar; eine Prävention oder Heilung ist aktuell nicht möglich (1). Es handelt sich um eine lebenslange Erkrankung mit einem Hauptmanifestationsalter zwischen dem 16. und 35. Lebensjahr, wobei Männer und Frauen gleichermaßen betroffen sind (2-5).

Während bei der CU die Entzündung auf die Darmschleimhaut begrenzt ist, verläuft beim MC die Entzündung durch alle Gewebsschichten der Darmwand (transmural), wobei es unter anderem zu Darmwandschädigungen kommt (3). MC zeigt typischerweise ein diskontinuierliches Befallsmuster, wobei prinzipiell alle Abschnitte des Gastrointestinaltrakts (vom Mund bis zum After) in unterschiedlicher Kombination befallen sein können. Das Befallsmuster und das Ausmaß des Befalls variieren dabei stark. MC ist am häufigsten im terminalen Ileum (Ileitis) und Kolon (Crohn-Kolitis) lokalisiert, aber auch das Ileokolon (Ileokolitis) und der obere Gastrointestinaltrakt können betroffen sein (3, 6). Die Krankheit ist in der Regel durch abdominale Schmerzen, Diarrhö, Gewichtsverlust und Fatigue gekennzeichnet (7-10) und verläuft oftmals in Schüben. Dabei lösen sich Phasen akuter Schübe mit Phasen der Remission ab (11, 12). Im Langzeitverlauf geht die Erkrankung häufig mit irreversiblen Schädigungen des Darms und Komplikationen einher. Am häufigsten treten hierbei die Bildung von Fisteln, Abszessen, Stenosen und Strikturen auf. Fisteln und Strikturen treten bei der Hälfte der MC-Patienten innerhalb der ersten zehn Jahre nach Diagnosestellung auf (4, 5, 11). Auch die Gefahr eines Kurzdarmsyndroms nach (wiederholten) chirurgischen Eingriffen stellt eine Komplikation dar (3, 7, 10). Des Weiteren kann es bei 21 – 47 % der MC-Patienten zu extraintestinalen Manifestationen (EIM), beispielsweise mit Augen-, Gelenk- oder Hautbeteiligung, in seltenen Fällen auch zu Darmkrebs, kommen (3, 7, 10, 11).

Neben der eigentlichen physischen Krankheitslast beeinträchtigt MC vor allem die Lebensqualität, das soziale und psychische Wohlergehen der Betroffenen, sowie deren Fähigkeit den Lebensalltag zu bewältigen, auf signifikante Art und Weise (13). Hospitalisierung, Komplikationen und Operationen stellen Risiken dar, die einen starken Einfluss auf die Lebensqualität von MC-Patienten haben (11).

Die Ursachen und Entstehung, die Symptomatik und der Verlauf der Erkrankung, die Klassifikation von MC und die resultierende Krankheitslast für die betroffenen Patienten werden im Folgenden dargestellt.

Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie des MC ist noch nicht vollständig geklärt. Die Pathogenese ist jedoch komplex und wird u. a. von genetischen Faktoren, Umwelteinflüssen, einer Dysbiose und einer Fehlregulation des mukosalen Immunsystems bestimmt (5, 14, 15).

Bis zu 15 % der MC-Patienten berichten einen familiären Hintergrund der Erkrankung (1). Genomweite Assoziationsstudien haben mittlerweile über 200 Gene identifiziert, die in der Entwicklung einer CED eine Rolle spielen. Zahlreiche dieser Gene sind an Entzündungsprozessen, der Unterscheidung von kommensalen und pathogenen Mikroorganismen, der Aktivierung des angeborenen Immunsystems oder an der Aufrechterhaltung der intestinalen Barriere beteiligt (16, 17). Als bekanntestes Beispiel für MC gilt das Nucleotide-binding Oligomerization Domain-containing 2 (*NOD2*)-Gen. Eine Homozygotie für Varianten des *NOD2*-Locus erhöht das Risiko, an MC zu erkranken, um das 20 – 40-fache (18, 19). Ebenfalls werden genetische Variationen im Interleukin (IL)-23-Signalweg mit einem erhöhten Risiko für CED in Verbindung gebracht (1, 20-22).

Umweltfaktoren gehören zu krankheitsauslösenden und den Verlauf der Erkrankung modulierenden Einflüssen (10). Potenziell mitursächlich sind Faktoren wie häufiger Antibiotikaeinsatz in der Kindheit, fehlendes Stillen als Säugling und Umweltgifte (Pestizide) (23). Auch Rauchen stellt einen Risikofaktor für MC dar und begünstigt einen schweren Krankheitsverlauf, wohingegen eine Rauchentwöhnung den Krankheitsverlauf verbessert (24). Infekte können ebenfalls eine Rolle spielen. So tritt MC häufig nach einer infektiösen Gastroenteritis, einhergehend mit einer gestörten Schleimhautflora, und bei einer erhöhten Anzahl intramukosaler Bakterien auf (25-27). Der erhöhte Konsum industriell hergestellter Lebensmittel und der damit verbundene ansteigende Verzehr von Emulgatoren, Zucker und mehrfach ungesättigten Fettsäuren, sowie die vermehrte Aufnahme tierischer Fette und Proteine sind ebenfalls Faktoren, die einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf von MC haben (23, 24).

Die Einnahme von Antibiotika, Ernährungsumstellungen und die Verwendung von Lebensmittelzusatzstoffen sind Beispiele für Faktoren, die direkt das intestinale Mikrobiom und folglich auch die Reaktivität des intestinalen Immunsystems beeinflussen (28, 29). Pathogene Mikroorganismen von kommensalen Mikroorganismen zu unterscheiden ist die Hauptfunktion des gastrointestinalen Immunsystems. Es reguliert die Verbreitung pathogener Mikroorganismen und bekämpft diese über entsprechende Abwehrmechanismen. Bei MC ist die Schleimhautbarriere gestört, was zu einer erhöhten Durchlässigkeit gegenüber Mikroorganismen führt und die Aktivierung einer Entzündungskaskade zur Folge hat (29, 30).

Bei der Entzündungsreaktion im Darm (Abbildung 1) spielt der Januskinase (JAK)-Signal Transducers and Activators of Transcription (STAT)-Signalweg eine zentrale Rolle, da dieser entzündliche Prozesse durch die Informationsweitergabe mittels zahlreicher Zytokine, Wachstumsfaktoren, Interferone und Interleukine steuert (31-34). Diese Zytokine übertragen

anti- und proinflammatorische Signale und bedingen u. a. die Ausdifferenzierung von CD4⁺-T-Helferzellen (Th0) in Th1-, Th2-, Th17- und regulatorische T-Zellen (Treg) (35-37). Ein Ungleichgewicht zwischen den proinflammatorischen Signalen der Th1-, Th2- und Th17-T-Zellen gegenüber den antiinflammatorischen Signalen der Treg-Zellen führt zu einem Überschuss an proinflammatorischen Zytokinen, was die Entzündung bei Patienten mit MC manifestiert (38-41). Durch die Blockade des JAK-STAT-Signalwegs kommt es zur Wiederherstellung des Gleichgewichts zwischen anti- und proinflammatorischen Reaktionen im Verdauungssystem bei Patienten mit MC und dadurch zum Erreichen des obersten Therapieziels einer klinischen und endoskopischen Remission (10, 36, 42).

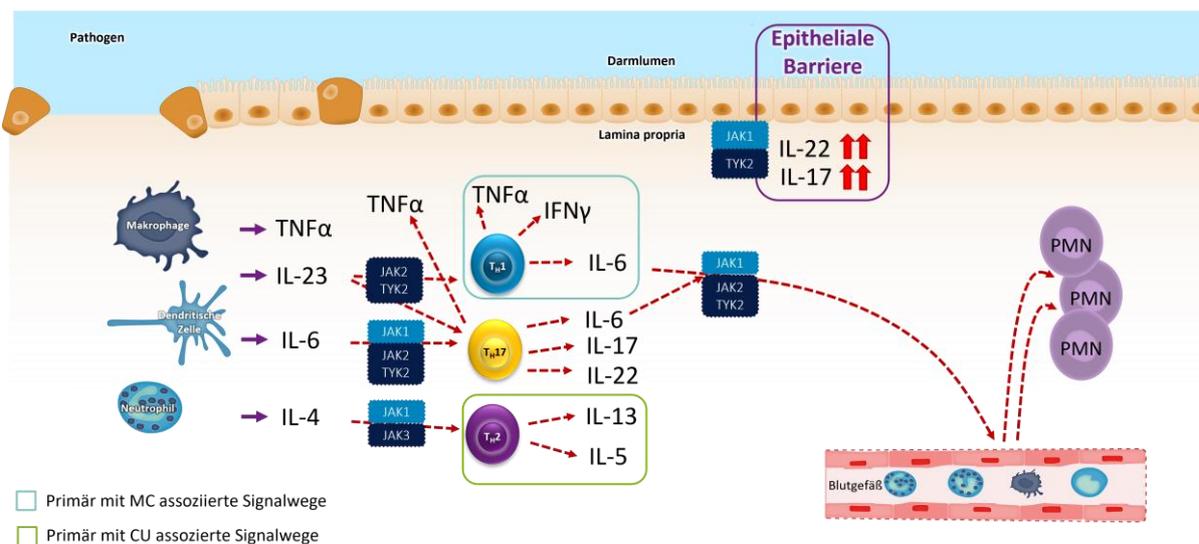


Abbildung 1: Beteiligte Zytokine und deren Signaltransduktion in der Pathogenese des Morbus Crohn

CU: Colitis ulcerosa; IFN: Interferon; IL: Interleukin; JAK: Januskinase; MC: Morbus Crohn; PMN: Polymorphkernige Leukozyten; T_H: T-Helferzellen; TNF- α : Tumornekrosefaktor- α ; TYK: Tyrosinkinase
Quelle: Modifiziert nach (7, 35-37, 43).

Durch das Unterbrechen der Entzündungskaskade kann eine anhaltende Kontrolle der Erkrankung einschließlich einer Mukosaheilung und eine Steroid-freie Remission bei MC-Patienten erreicht werden. Dies führt zu einer entscheidenden Verbesserung der Lebensqualität, da das Risiko einen Rückfall zu erleiden oder schwerwiegende Komplikationen zu entwickeln, minimiert ist (44-46).

Symptomatik und Verlauf des MC

MC ist durch rezidivierende Schübe abdomineller Schmerzen, die oft krampfartig im rechten Unterbauch vorkommen, häufige, über Wochen vorkommende Durchfälle und zunehmenden Gewichtsverlust gekennzeichnet. Außerdem leiden viele Patienten unter Anämie, Übelkeit, Erbrechen oder Appetitlosigkeit. Einige Patienten haben Fieber oder erhöhte Temperatur (7, 10, 47).

Das Krankheitsbild des MC ist heterogen. Die Erkrankung verläuft meistens schubförmig. Zwischen den Schüben leben die Patienten in Remission, die durch die Abwesenheit von

Symptomen, aber Zeichen einer aktiven Entzündung, gekennzeichnet ist. Die Intensität und Häufigkeit von Schüben unterscheiden sich von Patient zu Patient. Es gibt Betroffene mit kurzen Schüben und langen Erhaltungsphasen, genauso wie solche, die unter häufigen und dazu noch starken Schüben mit ausgeprägten, belastenden Symptomen leiden (10, 48). In einer 5-Jahres-Follow-up-Studie (IBSEN-Studie) konnte gezeigt werden, dass etwa 53 % aller MC-Patienten (Abbildung 2) unter chronisch-intermittierenden oder kontinuierlichen Symptomen leiden. Bei 44 % der MC-Patienten besteht eine anfängliche hochaktive Phase, gefolgt von einem Abfall der Intensität der Symptome im weiteren Krankheitsverlauf. Die restlichen MC-Patienten weisen eine anfänglich mild-aktive Phase gefolgt von einer Zunahme der Intensität der Symptome im weiteren Krankheitsverlauf auf. (49).

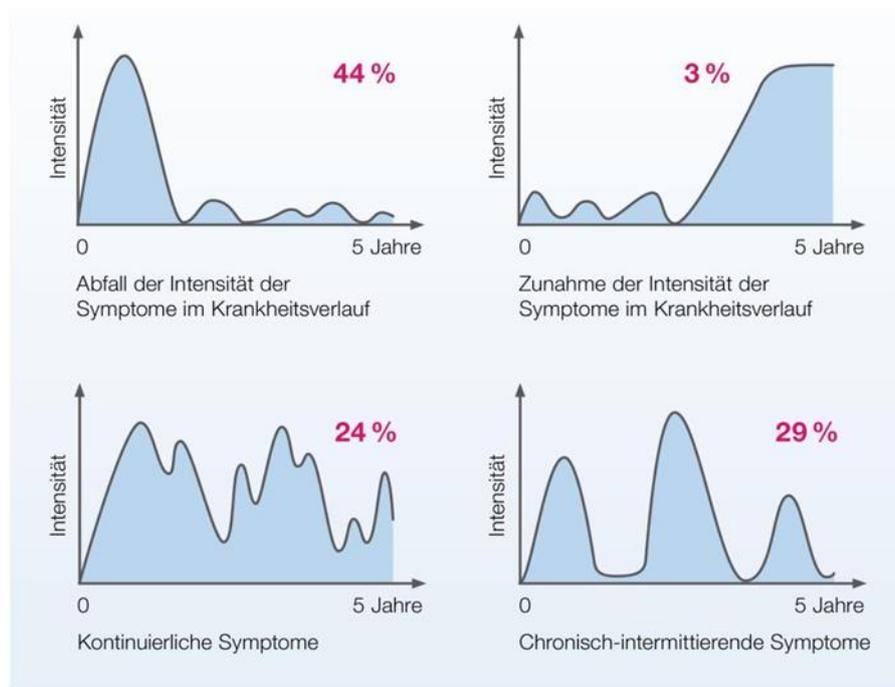


Abbildung 2: Intensität und Häufigkeit der symptomatischen Krankheitsverläufe von MC
MC: Morbus Crohn

Quelle: Modifiziert nach (49)

Komplikationen

MC geht mit einer irreversiblen Schädigung des Darms einher. Je länger die Erkrankung fortschreitet, desto größer wird die Wahrscheinlichkeit von krankheitsbedingten Komplikationen wie Fisteln (penetrierender Verlauf) und/oder Abszessen sowie Stenosen und Strikturen (strikturierender Verlauf) (11). Perianale, enterokutane, enterovaginale, enterovesikale oder enteroenterale Fisteln sind typische Manifestationen und Komplikationen des MC. Die Häufigkeit von Fisteln liegt nach 20 Jahren bei ca. 25 %. Der perianale Befall ist meist Ausdruck eines komplizierten Krankheitsverlaufs, wobei hier der Diagnostik, im Hinblick auf die zu wählende Behandlungsstrategie, eine Schlüsselrolle zukommt (10). Auch im Anfangsstadium kann MC bereits fortgeschrittene und klinisch komplexe Manifestationen

mit ausgedehnten oder multiplen jejunoilealen Strikturen, manchmal sogar mit freier Perforation des Dünndarms, großen intraabdominalen Entzündungsherden und tief eindringenden Fisteln (z. B. Ileosigmoidfistel) aufweisen (50, 51). Burisch et al. zeigen in einer 5-Jahres-Follow-up-Studie (Epi-IBD-Studie), dass innerhalb von fünf Jahren 14 % der Patienten in einen komplizierten Krankheitsverlauf mit der Bildung von Fisteln/Abszessen und Strikturen progredierten (6).

Operationen

Aufgrund der zuvor beschriebenen Komplikationen müssen sich bis zu einem Drittel der MC-Patienten im Laufe der Erkrankung einer Operation unterziehen. (1). Es handelt sich hierbei um keine Behandlungsmethode mit kurativer Zielsetzung, da beim MC viele Darmabschnitte diskontinuierlich befallen sein können. Chirurgische Operationen werden lediglich zur Korrektur von Komplikationen wie beispielsweise Fisteln/Abszessen und Strikturen eingesetzt. Die häufigsten Indikationen für eine chirurgische Resektion sind therapierefraktäre Erkrankungen, Perforationen, anhaltende oder wiederkehrende Obstruktionen, Abszesse, die sich nicht perkutan drainieren lassen, hartnäckige Blutungen, Dysplasien oder Tumore (1). In der Literatur sind unterschiedliche Operationsraten zu finden, wobei in älteren Studien (bis 1998) die Rate zwischen 27 % und 61 % und in neueren Studien zwischen 25 % und 33 % liegt (52). Burisch et al. geben in der bereits erwähnten Epi-IBD-Studie eine Operationsrate von 22 % an, wobei 62 % dieser MC-Patienten innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung operiert werden mussten (6). Etwa 20 – 40 % der MC-Patienten erleiden nach der Operation symptomatische Rückfälle, endoskopische Befunde sind bei bis zu 90 % der Patienten zu beobachten (53). Das Risiko für einen Rückfall nach einer Operation liegt nach zehn Jahren bei 44 – 55 % (54) und es können entsprechend weitere Operationen notwendig werden (55).

Extraintestinale Manifestationen

Bei 21 – 58,5 % der MC-Patienten entwickeln sich in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität auch EIM, wobei die Tendenz steigend ist (11, 56). In einer populationsbasierten Kohorte von CED-Patienten wurde die Prävalenz und Verteilung der EIM bei MC-Patienten ausgewertet. Hier wurde mit 33 % die Arthritis als häufigste EIM identifiziert. Ebenfalls treten aphtöse Stomatitis (10 %), Uveitis (6 %), Erythema nodosum (6 %), ankylosierende Spondylitis (6 %) und Psoriasis (2 %), Pyoderma gangrenosum (2 %) und die primär sklerosierende Cholangitis (1 %) bei MC-Patienten auf (56). Nierensteine kommen bei 4 – 23 % der MC-Patienten vor. Auch eine Leberverfettung und eine primär sklerosierende Cholangitis können zu jedem Zeitpunkt und in jedem Stadium der Erkrankung auftreten (10). Patienten mit aktivem MC entwickeln in 58,5 % der Fälle EIM, wohingegen Patienten mit inaktivem MC eine EIM-Rate von 40,4 % aufweisen (56). Eine Untersuchung an MC-Patienten in Ungarn ergab eine EIM-Prävalenz von 21,1 % bei einer Erkrankungsdauer von maximal zehn Jahren. Bei mehr als zehn Jahren Erkrankungsdauer wurde eine Prävalenz von 48,9 % ermittelt (57). Risikofaktoren einer anhaltenden EIM sind eine aktive Erkrankung und eine positive CED-Familienanamnese (56). Im Anfangsstadium erhöht Rauchen das Risiko, eine EIM zu entwickeln. Auch eine Operation in jungen Jahren nach erster Diagnosestellung erhöht bei MC-Patienten das Risiko einer EIM (58).

Krankheitslast

Die Belastung der MC-Patienten durch körperliche Symptome wie abdominale Schmerzen und Diarrhö ist groß. In einer globalen Patientenbefragung mit mehr als 1.360 MC-Patienten gaben mehr als die Hälfte der Patienten an unter Symptomen wie Diarrhö, abdominalen Schmerzen und Stuhldrang zu leiden. Gerade diese Symptome wurden von mehr als 50 % der Patienten auch als Symptome mit dem größten Einfluss auf den Alltag und die Lebensqualität bewertet (9). Eine weitere, aber kleinere Patientenbefragung mit 24 MC-Patienten kommt zu ganz ähnlichen Ergebnissen: Alle 24 MC-Patienten gaben an, unter abdominalen Schmerzen zu leiden. Von Symptomen wie Diarrhö und Stuhldrang waren 88 – 96 % der Patienten betroffen. Auch in dieser Befragung hatten die genannten Symptome den größten Einfluss auf den Alltag und die Lebensqualität der Patienten (8). Der chronische und unvorhersehbare Verlauf der Erkrankung, mit psychisch belastenden und schmerzhaften Symptomen, ist bei den Betroffenen mit erheblichen psychosozialen Belastungen verbunden und bedeutet meist eine jahrzehntelange Beeinträchtigung aller Lebensbereiche. Sportliche Aktivitäten, Reisen, Partnerschaften, die Bewältigung des Berufsalltags und damit die Fähigkeit zur unabhängigen Lebensführung sind eingeschränkt und werden von der Erkrankung stark in Mitleidenschaft gezogen (13). Die Sorge, den Stuhldrang nicht kontrollieren zu können, soziale Isolation und die Angst vor Tumoren oder operiert werden zu müssen, bereiten große Sorgen im Umgang mit der Erkrankung (59). Vor allem das Bewusstsein um eine unausweichliche Operation bereitet den MC-Patienten große Sorgen und Ängste. Selbst nach einer Operation, die bei vielen Patienten unumgänglich ist, kann die Krankheit an anderer Stelle des Gastrointestinaltrakts erneut auftreten. Innerhalb eines Jahres nach dem ersten chirurgischen Eingriff erleiden 20 – 40 %, innerhalb von fünf Jahren 35 – 50 % der Patienten ein Rezidiv (53). Nach zehn Jahren liegt das Risiko für ein Rezidiv bei 44 – 55 % (54), und es können entsprechend weitere Operationen notwendig werden (55). Auf Basis von Krankenhausakten konnte in einer britischen Studie gezeigt werden, dass im ersten Jahr nach Diagnoseerstellung das Risiko an einer Depression oder Ängstlichkeit zu leiden, im Vergleich zu den Kontrollen, um das Fünffache erhöht war. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass aufgrund der starken Belastung durch physische Symptome psychische Erkrankungen als Reaktion auf MC auftreten (60) und die Krankheitslast weit über die gastrointestinalen Symptome wie abdominale Schmerzen und häufigen Stuhldrang hinausgeht. Chronischer Stress, Ängstlichkeit und Depressivität gehen meist mit einem schweren, häufig chronisch aktiven Verlauf der Erkrankung einher und stellen Risikofaktoren für ein Rezidiv dar (61-63). Gerade hier kann durch den rechtzeitigen Einsatz von Biologika oder Small Molecules eine deutlich bessere Lebensqualität erzielt und manche früher nicht vermeidbare Komplikation vermieden werden (2).

Welchen Einfluss eine CED auf das alltägliche Leben hat und mit welchen Beeinträchtigungen MC-Patienten zu kämpfen haben, zeigt die IMPACT-Studie (64). Dabei handelt es sich um eine Befragung von 4.670 CED-Patienten, davon 62 % mit MC. Die Studie zeigt, dass selbst die Phasen zwischen zwei Schüben mit Krankheitssymptomen einhergehen. So gaben 62 % der Patienten an, auch zwischen den Schüben an mindestens einem Tag pro Woche an abdominalen Schmerzen zu leiden. Über 90 % der Patienten gaben an, während eines Schubes mindestens einmal täglich unter Diarrhö zu leiden, zwischen zwei Schüben waren es immer noch 61 % (64). Darüber hinaus litten 50 % der Patienten während eines Schubes täglich unter Fatigue. In

der Zeit zwischen zwei Schüben waren es täglich immer noch 20 % und an zumindest einem Tag pro Woche fühlten sich 83 % müde (64). Die Fatigue geht mit zum Teil erheblichen Auswirkungen auf die Lebensqualität und die berufliche Leistungsfähigkeit einher. Sie äußert sich durch das Gefühl allgemeiner, anhaltender Schwäche, rasche Ermüdbarkeit, Konzentrationsstörung und verminderte physische und psychische Belastbarkeit (10). Bedingt durch die Fatigue (51 % der Fälle), aber auch durch Arzttermine (49 % der Fälle) und schmerzhafte Bauchkrämpfe (44 % der Fälle) führt eine CED-Erkrankung zu erheblichen Fehlzeiten am Arbeitsplatz, die in 40 % der Fälle auch berufliche Anpassungen erfordern (64).

Da es bisher keine Heilung für MC gibt, sind MC-Patienten ein Leben lang den krankheitsbedingten Belastungen ausgesetzt, die sich auch negativ auf ihre Lebensqualität auswirken (5, 13, 59). Einfluss auf die Lebensqualität nehmen hierbei sowohl die physiologischen als auch die psychologischen Faktoren der Erkrankung (65). Die MC-Erkrankung wirkt sich erheblich auf das Leben der Patienten aus, wobei viele für sich eine „neue Normalität“ akzeptieren (66). Durch eine Therapie lässt sich die Lebensqualität jedoch verbessern (13). Viele MC-Patienten sprechen zwar auf die Behandlung an, sind allerdings nicht immer symptomfrei. Folglich leiden diese Patienten weiterhin zu einem gewissen Grad unter Symptomen wie abdominalen Schmerzen, Fatigue und weichem Stuhlgang (64). Viele Patienten erleben weiterhin schlechte bis sehr schlechte Tage, die von Schüben und der Schwierigkeit die Symptome in den Griff zu bekommen, geprägt sind (67). Dies kann die negativen Auswirkungen von MC auf die Lebensqualität weiter verschärfen (13). Für die Bestimmung der Lebensqualität stehen bei MC generische und krankheitsspezifische Fragebögen wie z. B. der Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) zur Verfügung (59, 68).

Diagnose, Klassifikation und Schweregradeinteilung

Diagnose/Differenzialdiagnostik und Klassifikation

Diagnose

Die Diagnosestellung von MC ist komplex, da die Erkrankung durch ein heterogenes Bild diverser Phänotypen gekennzeichnet ist. Es gibt keine diagnostische Untersuchung, die alleine als Goldstandard herangezogen werden kann. Die Diagnose eines MC basiert immer auf Ergebnissen verschiedener diagnostischer Verfahren. Klinische Kriterien basieren auf der klinischen Anamnese und körperlichen Untersuchung, Laboruntersuchungen, der bildgebenden Diagnostik, der Endoskopie und sonografischen/radiologischen Techniken. Pathomorphologische Kriterien ergeben sich aus der Aufbereitung von Operationspräparaten und der Biopsieentnahme bei der Endoskopie. Basierend auf der Zusammenschau dieser Kriterien erfolgt die Diagnose eines MC. Die Identifikation des Befallsmusters, welches bei MC stark variieren kann, ist von großer Bedeutung, da im weiteren Verlauf die Wahl und Intensität der Therapie hiervon abhängen (10, 48).

Klinische Untersuchung/Anamnese

Bei Erstdiagnose sollte die Anamnese eine detaillierte Erfragung über Art und Beginn der Symptome, Vorbefunde, Reiseanamnese, Nahrungsmittelunverträglichkeiten, Kontakte mit

infektiösen Durchfallerkrankungen, Raucheranamnese, Familienanamnese, Medikamentenanamnese und den Impfstatus beinhalten. Auch die Erfassung von EIM sowie von perianalen Abszessen, Fisteln und Analfissuren sollten Teil der Anamnese und der umfassenden körperlichen Untersuchung sein (10).

Laboruntersuchungen

Neben dem Blutbild berücksichtigt die initiale Labordiagnostik bei MC-Patienten insbesondere Parameter des Eisenhaushalts, Nierenfunktionsparameter, Transaminasen, Cholestaseparameter und inflammatorische Marker, vor allem das C-reaktive Protein (CRP). Bisher steht kein Biomarker zur Verfügung, mit dessen Hilfe MC eindeutig identifiziert werden könnte (10). CRP ist kein spezifischer MC-Parameter, da erhöhte CRP-Werte beispielsweise auch bei Entzündungsprozessen wie Diabetes, Gewebeschäden und Herz-Kreislaufkrankungen auftreten können, welche nicht dem gastrointestinalen Trakt zugewiesen werden können (69-72). Erhöhte CRP-Werte gehen aber neben den klinischen Symptomen einer MC-Erkrankung in der Verlaufskontrolle mit einem erhöhten Risiko eines Rezidivs einher (10, 73). Das CRP kann somit in der Verlaufsbeurteilung für die Risikoabschätzung eines Rückfalls hilfreich sein (10). Das Serum-CRP wird oft gemeinsam mit dem Crohn's Disease Activity Index (CDAI) (Abschnitt Schweregradeinteilung) betrachtet, da es zumindest annäherungsweise mit der durch klinische und endoskopische Aktivitätsindizes erfassten Krankheitsaktivität korreliert (74). Neben dem CRP gilt trotz des Fehlens validierter Cut-off-Werte die Bestimmung des fäkalen Calprotectin (FC) ebenfalls als Standardtest zur Beurteilung der Krankheitsaktivität und kann insbesondere bei der Überwachung der Krankheitsaktivität, der Rezidivgefahr, des Therapieansprechens und der patientenberichteten Endpunkte (Patient-Reported Outcomes, PRO) hilfreich sein (11).

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* ausgeschlossen werden. Da insbesondere eine Koinfektion mit *Clostridium difficile* mit einem schweren Verlauf und einer erhöhten Mortalität einhergeht, sollte diese intestinale Infektion ausgeschlossen werden (10, 75, 76).

Bildgebende Verfahren

Endoskopische Untersuchungen mit Histologiegewinnung gelten unter den bildgebenden Verfahren als Goldstandard und geben Aufschluss über die Ausdehnung der Entzündung und helfen bei der Beurteilung der Krankheitsaktivität (10, 77). Mittels endoskopischer Untersuchung des Dickdarms (Ileokoloskopie) mit Stufenbiopsien können beispielweise MC-typische Veränderungen, wie der diskontinuierliche Befall und fissurale Ulzerationen, detektiert werden und somit Aussagen zur Lokalisation und zum Schweregrad der Entzündung gemacht werden (10, 78). Auch der Schweregrad von Stenosen im Bereich des Kolons und des terminalen Ileums kann mittels Endoskopie eingeschätzt werden (10). Um ein Therapieansprechen zu quantifizieren, Krankheitsverläufe zu optimieren und Therapieoptionen patientenindividuell zu priorisieren, ist die Anwendung endoskopischer und klinischer Aktivitätsscores hilfreich (10, 42, 79). Es ist allgemein anerkannt, dass die Mukosaheilung,

auch als endoskopische Heilung bezeichnet, den Verlauf von MC begünstigt, indem sie die Rückfallraten, das Risiko von irreversiblen Darmschädigungen, Hospitalisierungsraten und die Notwendigkeit von Operationen verringert (80-85). Im Vergleich zu 43 % der Patienten, die keine Mukosaheilung erzielen, erreichen 69 % der Patienten, die eine Mukosaheilung erzielen, auch eine klinische Langzeitremission (83). Die International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IOIBD), ein internationales Expertengremium von CED-Experten, hat Empfehlungen auf der Grundlage eines evidenzbasierten Expertenkonsensus veröffentlicht (sogenannte Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease [STRIDE]-Empfehlungen). In diesen Empfehlungen wird die Mukosaheilung als langfristiges Therapieziel definiert, verbunden mit der Empfehlung, die Therapie ggf. anzupassen, wenn das Ziel nicht erreicht werden kann (42). Die Mukosabeschaffenheit kann beispielsweise mittels des Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD) beurteilt werden. Der SES-CD ist ein vereinfachter endoskopischer Aktivitätsindex und basiert auf der Beurteilung von fünf definierten Darmabschnitten, bei denen das Vorhandensein von Ulzerationen, ulzerierte Oberfläche, entzündete Oberfläche sowie Stenosen, jeweils bezogen auf das jeweilige Darmsegment, beurteilt werden.

Initial ist auch eine Dünndarmdiagnostik obligatorisch, um die Lokalisation und Ausdehnung von MC zu evaluieren. Hier kommt die Ösophago-Gastro-Duodenoskopie zum Einsatz, aber auch eine Magnetresonanz (MR)- und Computertomografie (CT)-Enterografie und/oder, bei guter Beurteilbarkeit, auch eine Sonografie (10, 48).

Fisteln und Abszesse können mittels MR-Diagnostik und Darmsonografie mit hoher Sensitivität und Spezifität detektiert werden (86).

Differenzialdiagnose

Die Gruppe der CED ist heterogen und umfasst verschiedene Erkrankungen wie z. B. MC, CU und Colitis indeterminata, bei denen Überlappungen in den Krankheitsmerkmalen vorliegen können und Differenzialdiagnostik erfordern (5, 10). Im Vergleich zur CU, die ausgehend vom Rektum bis zum proximalen Kolon verläuft, können bei MC viele Abschnitte innerhalb des gesamten Gastrointestinaltrakts betroffen sein. Ein Befall des Dünndarms oder des oberen Gastrointestinaltrakts tritt nur bei MC-Patienten auf. Auch die Ausbreitung der Entzündung unterscheidet sich. Während die Entzündung bei einer CU auf die Darmschleimhaut begrenzt ist, verläuft sie bei MC dagegen durch alle Gewebsschichten der Darmwand. Zudem unterscheidet sich die Ausprägung der Symptome bei den beiden Krankheitsbildern. Beispielsweise ist das Fehlen von rektalem Blutabgang oder schmerzhaftem Stuhldrang (Tenesmen) typisch für MC (7, 10). Bei der Differenzialdiagnostik sollte außerdem eine Abgrenzung der Beschwerden gegenüber einer funktionellen Reizdarmsymptomatik bzw. eines Reizdarmsyndroms, erfolgen, da die Symptome sehr ähnlich sein können (10, 87). Zur Unterscheidung können Symptome (Gewichtsverlust, Fieber), EIM und Laborwertveränderungen (z. B. Calprotectin) dienen (10, 87, 88).

Klassifikation

Aufgrund des heterogenen Erscheinungsbildes von MC dient eine phänotypische Klassifikation, basierend auf Schweregrad und Lokalisation der Entzündung, Ärzten als Hilfestellung für die Behandlung (89). Eine solche Klassifikation wurde erstmals 1998 entwickelt (Vienna-Klassifikation) und ist seit 2003 nach Modifikationen unter dem Namen Montreal-Klassifikation bekannt (89). Die Montreal-Klassifikation berücksichtigt das Alter bei Diagnosestellung, die Lokalisation der Erkrankung sowie das Krankheitsverhalten (Tabelle 3-1 und Abbildung 3).

Tabelle 3-1: Zusammenfassung der Montreal-Klassifikation für MC

| Alter bei Diagnosestellung (A) | | | |
|---|--|-----------------------------------|---|
| A1 | 16 Jahre oder jünger | | |
| A2 | 17 – 40 Jahre | | |
| A3 | > 40 Jahre | | |
| Lokalisation (L) | | Oberer GI Modifikator (L4) | |
| L1 | Terminales Ileum | L1 + L4 | Terminales Ileum + Oberer GI |
| L2 | Kolon | L2 + L4 | Kolon + Oberer GI |
| L3 | Ileokolon | L3 + L4 | Ileokolon + Oberer GI |
| L4 | Oberer GI | | |
| Krankheitsverhalten (Behaviour, B) | | Perianaler Modifikator (p) | |
| B1 | Nicht strikturierend, nicht penetrierend | B1p | Nicht strikturierend, nicht penetrierend + perianal |
| B2 | Strikturierend | B2p | Strikturierend + perianal |
| B3 | Intern penetrierend | B3p | Penetrierend + perianal |
| GI: Gastrointestinaltrakt; MC: Morbus Crohn | | | |
| Quelle: (89) | | | |

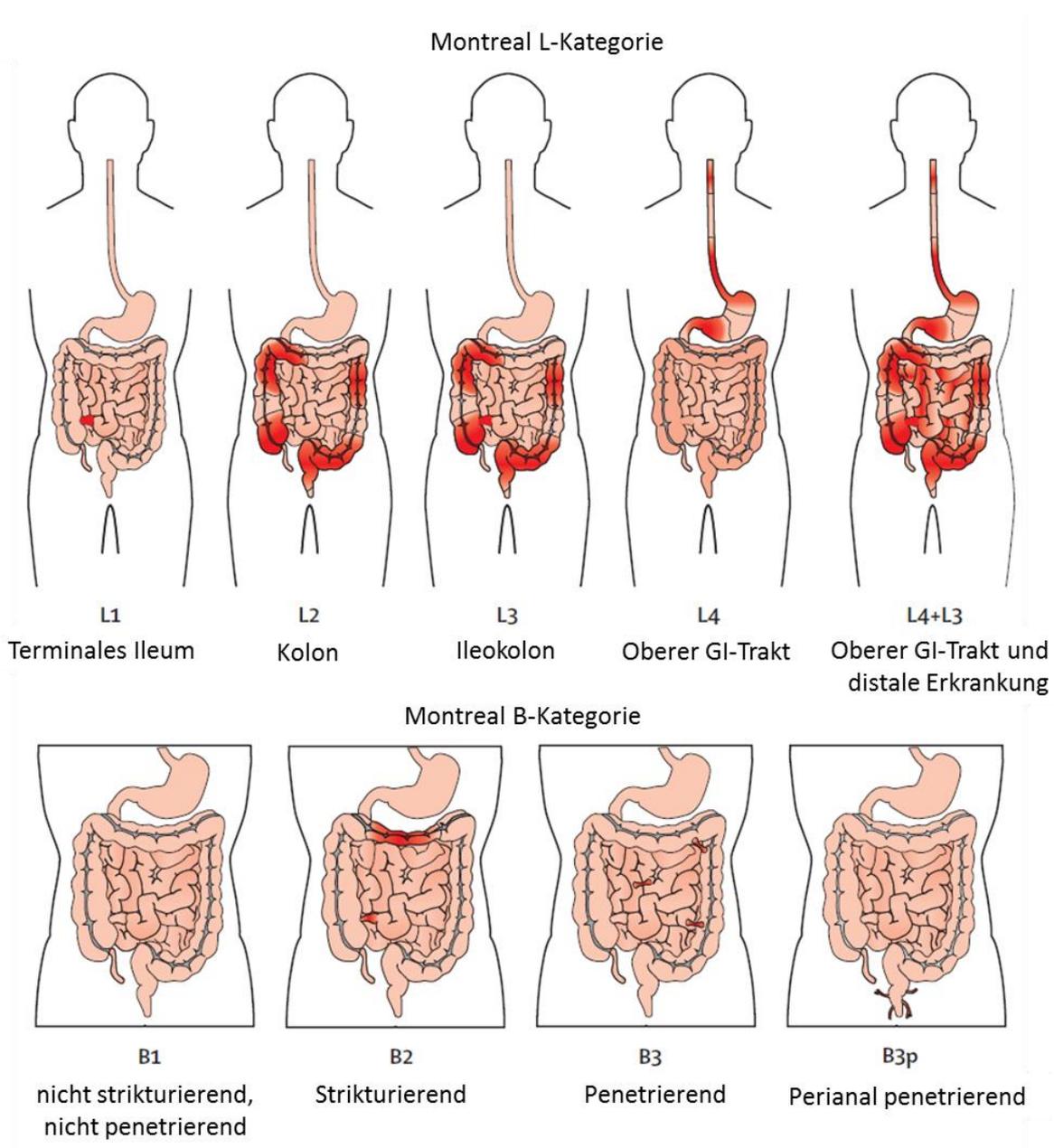


Abbildung 3: Lokalisation (L) und Komplikationen (Behaviour, B) des Morbus Crohn anhand der Montreal-Klassifikation

GI: Gastrointestinaltrakt

Quelle: (5)

Schweregradeinteilung

Einen Goldstandard zur Beurteilung des Schweregrads bzw. der Krankheitsaktivität gibt es nicht (90). Zur Diagnose oder während der Beobachtung der Symptome kann die Krankheitsaktivität sowie die Schwere der Erkrankung über verschiedene Scores ermittelt

werden. Ein gängiger Score zur Einschätzung der Krankheitsaktivität und des Schweregrads bei MC ist der CDAI (91).

Der CDAI basiert auf acht klinischen Variablen, die patientenberichtete Symptome (Stuhlfrequenz, abdominaler Schmerz, Allgemeinbefinden), ärztliche Befunde (Komplikationen, abdominelle Resistenzen), Untersuchungen (Hämatokrit, Körpergewicht) sowie Medikamentennutzung (Antidiarrhoika) umfassen. Die Symptome werden vom Patienten in einem über sieben Tage geführten Tagebuch festgehalten. Zur Berechnung des Gesamt-CDAI werden die Werte für die Einzelvariablen mit entsprechenden Koeffizienten multipliziert und anschließend summiert. Steigende Werte des CDAI implizieren eine verstärkte Krankheitsaktivität (92). Eine mäßige oder hohe Krankheitsaktivität ist üblicherweise definiert mit einem Score von > 220 Punkten (79). Die klinische Remission (auch als symptomatische Remission bezeichnet) wird durch einen Score von < 150 Punkten und das klinische Ansprechen (auch als symptomatisches Ansprechen bezeichnet) durch eine Reduktion um ≥ 100 Punkte definiert (Tabelle 3-2) (79, 93, 94).

Tabelle 3-2: Einteilung des CDAI

| Kriterium | CDAI |
|--|--------------------------------|
| Remission | < 150 Punkte |
| Mäßig bis hohe Krankheitsaktivität | > 220 Punkte |
| Ansprechen | Reduktion um ≥ 100 Punkte |
| Rezidiv | > 175 Punkte |
| CDAI: Crohn`s Disease Activity Index Quelle: (79, 93) | |

Des Weiteren werden zur Beurteilung der Krankheitsschwere weitere Parameter wie CRP, FC, PRO, endoskopische Indizes wie der SES-CD oder der Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS) herangezogen (10, 79, 90).

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 (95).

Diese Patienten werden, durch Vorgabe des G-BA, in die folgenden zwei Populationen 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.

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.

MC ist durch ein heterogenes Krankheitsbild gekennzeichnet. Das Befallsmuster und das Ausmaß des Befalls variieren dabei stark. Es können prinzipiell alle Abschnitte des Gastrointestinaltrakts (vom Mund bis zum After) in unterschiedlicher Kombination sowie alle Gewebsschichten der Darmwand befallen sein (7, 10). Die Erkrankung belastet die Patienten nicht nur physisch durch abdominale Schmerzen, Diarrhö, Gewichtsverlust und Fatigue (7-10), sondern schränkt diese oftmals in sämtlichen Lebensbereichen ein (13, 96). Die Betroffenen fühlen sich in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt (13, 59). Darüber hinaus hat MC einen progressiven, destruktiven Krankheitsverlauf. Um Krankheitsschübe und Komplikationen im Darmbereich (wie z. B. Bildung von Fisteln und Abszessen) zu vermeiden, ist bei Krankheitsbeginn eine sofortige und langfristige Behandlung notwendig (11). Durch die Zulassung von Biologika haben sich die Behandlungsoptionen von CED-Patienten drastisch verbessert (97, 98). Für Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC sind momentan in Deutschland unter den Biologika die beiden TNF-Inhibitoren Adalimumab und Infliximab (99, 100), der Integrin-Inhibitor Vedolizumab (101, 102), und die beiden IL-12/-23-Inhibitoren Ustekinumab (103) und Risankizumab (104) zugelassen. Trotz der immensen Fortschritte, die in den letzten Jahren im Bereich der Therapien der chronischen Darmerkrankungen gemacht wurden, besteht weiterhin ein hoher Bedarf an hochwirksamen Therapien mit gutem Nebenwirkungsprofil (105).

Therapieziele

In den letzten 20 Jahren haben sich die Therapieoptionen und das Verständnis von MC weiterentwickelt und so hat sich auch das Therapiemanagement und die damit verbundenen Therapieziele geändert (106). Viele Patienten, die durch eine Therapie zwar eine Symptomkontrolle erreichen konnten, können immer noch eine bestehende, relevante Entzündung des Darms aufweisen, was mit einem schlechteren Langzeitergebnis hinsichtlich klinischer Langzeitremission, Schubhäufigkeit, Rezidiven, Hospitalisierungen, Operationen sowie der Lebensqualität verbunden ist (80-85, 107-110). Dieses Erkenntnis hat dazu beigetragen, dass sich der Fokus der Behandlungsstrategie von der alleinigen Symptomkontrolle (klinische Remission) hin zur steroidfreien klinischen Remission und

vollständigen Krankheitskontrolle (klinische und endoskopische Remission) verschoben hat. Das Ziel ist somit nicht nur eine Symptomkontrolle, sondern die Progression der Erkrankung langfristig aufzuhalten und Schädigungen des Darms zu verhindern (111, 112). Dies erfordert eine strenge Überwachung von Symptomen und Entzündungsanzeichen (112). Ähnlich wie bei anderen chronisch entzündlichen Erkrankungen wie z. B. der rheumatoiden Arthritis sind neue Therapiestrategien entstanden, die dies ermöglichen, wie beispielsweise der sogenannten Treat-to-Target-Ansatz (112). Der Treat-to-Target-Ansatz beinhaltet ein mit dem Patienten abgestimmtes Behandlungsziel. Die Therapie wird so lange begleitet und angepasst, bis dieses Behandlungsziel erreicht wird (112, 113). Im Jahr 2015 hat die STRIDE-Initiative der IOIBD erstmals basierend auf dem Treat-to-Target-Ansatz Empfehlungen für Therapieziele für Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung publiziert (113). Das Konzept sieht ein proaktives Management vor, um Einschränkungen und Schädigungen des Darms zu vermeiden, mit den kurz-, mittel- und langfristigen Therapiezielen klinisches Ansprechen, klinische Remission/PRO-Remission und mit der Messung von CRP und FC, als zusätzliche Kontrolle der Entzündung, sowie der Mukosaheilung (112, 113). Die Mukosaheilung gewinnt zunehmend an Bedeutung als Therapieziel, da die Mukosaheilung die Prognose der MC-Erkrankung begünstigt, indem sie die Rückfallraten, die Hospitalisierungsraten und die Notwendigkeit von Operationen verringert und mit einer verminderten Schubhäufigkeit sowie einer verbesserten Lebensqualität einhergeht (80-85, 108-110). So zeigen Analysen zur Langzeitremission, dass 69 % der Patienten, die eine Mukosaheilung erreichten, auch vermehrt eine klinische Langzeitremission erreichten; bei Patienten die keine Mukosaheilung erzielten, waren es dagegen nur 43 % (83). Doch selbst bei Erreichen einer klinischen Remission ist eine Entzündung der Mukosa mit langfristigen krankheitsbedingten Komplikationen, Schüben und Operationen verbunden (42). Die STRIDE-Initiative hat ihre Empfehlungen 2021 überarbeitet und aktualisiert (STRIDE-II) (42). Die zuvor definierten Therapieziele wurden erneut bestätigt und als langfristige Therapieziele wurden im Jahr 2021 zusätzlich die Normalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie die Abwesenheit von Beeinträchtigungen definiert (Abbildung 4).

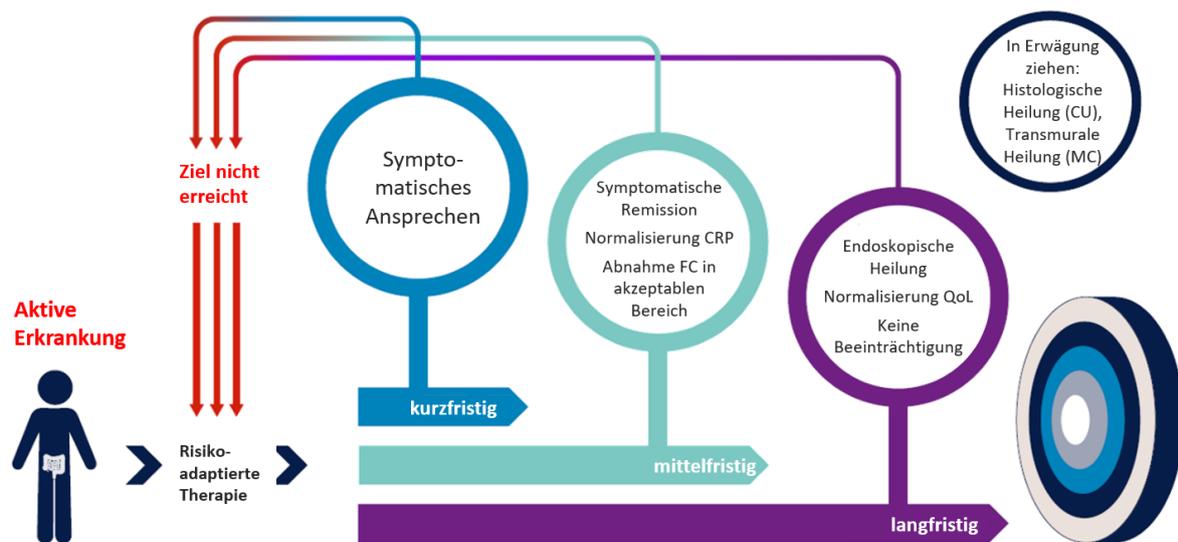


Abbildung 4: Behandlungsziele für Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung (MC und CU)

CRP: C-reaktives Protein; CU: Colitis ulcerosa; FC: Fäkales Calprotectin; MC: Morbus Crohn; QoL: Lebensqualität

Quelle: Modifiziert nach (42)

Um das Erreichen der Therapieziele zu überprüfen und den Krankheitsverlauf zu überwachen, stehen verschiedene Messinstrumente zur Verfügung wie beispielsweise der in Abschnitt 3.2.1 beschriebene CDAI. Eine gängige Operationalisierung der klinischen Remission ist ein CDAI (Abschnitt 3.2.1 Schweregradeinteilung) von < 150 Punkten (79, 93). Von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) und der STRIDE-Initiative wird die Erhebung der Symptomatik anhand des PRO-2 empfohlen, der sich aus den Items abdominale Schmerzen sowie Stuhlfrequenz des CDAI zusammensetzt (3, 42). Anhand der Endoskopie kann die Ausdehnung der Entzündung im Darm beurteilt werden. Die Endoskopie gilt unter den bildgebenden Verfahren als Goldstandard und hilft bei der Beurteilung der Krankheitsaktivität (77, 112). Für MC-Patienten werden für die Beurteilung der Mukosabeschaffenheit die beiden Scoring Systeme SES-CD und CDEIS herangezogen (10, 79, 112). Mit Hilfe dieser Scoring Systeme kann zur Beurteilung der Mukosaheilung das endoskopische Ansprechen, die endoskopische Remission und die ulcusfreie Endoskopie betrachtet werden.

Für den deutschen Versorgungsalltag sind insbesondere die Therapieempfehlungen der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) relevant. Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie von 2021 soll das Ziel einer Langzeittherapie die Erhaltung der steroidfreien klinischen Remission mit einer Normalisierung der Lebensqualität sein. Die steroidfreie Remissionserhaltung impliziert, dass die Remission ohne systemische Kortikosteroide erhalten wird (10). Es konnte gezeigt werden, dass unter der Langzeitanwendung von Kortikosteroiden vermehrt schwere Nebenwirkungen

wie z. B. Hypertonie, Diabetes, Osteoporose und Katarakte auftreten sowie das Infektionsrisiko erhöht ist (114-116). Daher ist der Einsatz von Steroiden nicht für eine Remissionserhaltung geeignet. Neben der steroidfreien klinischen Remission sowie der Normalisierung der Lebensqualität sind die klinische Remission und die Reduktion von MC-bedingten Komplikationen, wie z. B. Hospitalisierungen oder Operationen, Ziele der Therapie. In diesem Zusammenhang wird auch die Mukosaheilung hervorgehoben, da eine Heilung der Mukosa mit geringeren Raten von Hospitalisierungen und Operationen sowie einer verminderten Schubhäufigkeit und verbesserten Lebensqualität einhergeht (108-110). Durch therapeutische Optionen wie Biologika und Immunsuppressiva, die eine Mukosaheilung ermöglichen, werden gemäß S3-Leitlinie zunehmend neue Behandlungsalgorithmen diskutiert, die eine Intensivierung der Therapie mit der Intention der Mukosaheilung beinhalten (10). Die europäische Leitlinie der European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO), die ebenfalls für den deutschen Versorgungsalltag relevant ist, unterstreicht die Wichtigkeit der Mukosaheilung und empfiehlt deren Erhebung im Therapie- und Krankheitsverlauf (81). Als kurzfristiges Therapieziel definiert die ECCO zudem das Erreichen einer Remission und als langfristiges Therapieziel, diese zu erhalten (79).

Durch das immer bessere Verständnis der Erkrankung sowie der Zulassung neuer Therapien entwickeln sich die Therapieziele kontinuierlich weiter. Langfristige Therapieziele der verschiedenen Leitlinien umfassen neben der klinischen Remission Steroidfreiheit, Normalisierung der Lebensqualität und Mukosaheilung (10, 42, 79, 81).

Aktuelle Therapieoptionen

Bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC empfehlen die deutsche S3-Leitlinie sowie die europäische Leitlinie der ECCO eine initiale Therapie mit konventionellen Therapien (10, 79). Hierunter wird im Kontext der Remissionsinduktion eine Therapie mit systemischen Kortikosteroiden verstanden; im Kontext der Erhaltung der Remission eine Therapie mit Immunsuppressiva wie Methotrexat oder Azathioprin. Gemäß den beiden Leitlinien sollten Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend ansprechen bzw. diese nicht vertragen, mit TNF-Inhibitoren, Ustekinumab (IL-12/-23-Inhibitor) oder Vedolizumab (Integrin-Inhibitor) behandelt werden. Eine Priorisierung für einen bestimmten Wirkstoff wird hierbei nicht vorgenommen (10, 79). Diese Therapien können gemäß Fachinformation in Abhängigkeit des Ansprechens in zwei verschiedenen Dosierungen bzw. Dosierungsintervallen verabreicht werden (99-103). Die Anpassung der Dosierung bzw. des Dosierungsintervalls stellt gemäß der deutschen S3-Leitlinie ein wichtiges Instrument der Therapieoptimierung für die bestehenden Therapien dar (10). Dies spiegelt sich auch im Therapiealltag wider (10). Darüber hinaus empfiehlt die Leitlinie der ECCO Patienten, die unzureichend auf TNF-Inhibitoren angesprochen haben, mit Vedolizumab oder Ustekinumab zu behandeln (79). Die deutsche S3-Leitlinie spricht keine generelle Empfehlung für die konkrete Wahl eines weiterführenden Biologikums bei Patienten, die unzureichend auf TNF-Inhibitoren angesprochen haben, aus. Bei einem sekundären Wirkverlust kann in Abhängigkeit der Präsenz von Antikörpern gegen die Medikamente und in Abhängigkeit der Wirkstoffspiegel (reaktives therapeutisches Drug Monitoring [TDM]) unter anderem ein Wechsel des TNF-Inhibitors oder ein Klassenwechsel erfolgen (10).

In vereinzelt Situationen wie z. B. dem Vorliegen von Fisteln oder bei einem isolierten Befall der Ileozökalregion in Kombination mit einem fehlenden Ansprechen auf Kortikosteroide können chirurgische Maßnahmen notwendig bzw. sinnvoll sein (10, 117). Jedoch handelt es sich hierbei grundsätzlich um eine patientenindividuelle Option (10).

Therapeutischer Bedarf

MC ist eine chronische Erkrankung, die im Langzeitverlauf häufig mit Komplikationen wie z. B. mit der Bildung von Fisteln, Abszessen und Stenosen einhergeht und somit zu einer irreversiblen Schädigung führt (3, 7, 10). Um Komplikationen und Krankheitsschübe zu vermeiden, ist bei Krankheitsbeginn eine sofortige und langfristige Behandlung notwendig (11). Die Erkrankung belastet die Patienten nicht nur physisch durch abdominale Schmerzen, Diarrhö, Gewichtsverlust und Fatigue (7-10), sondern beeinträchtigt auch die Lebensqualität, das soziale und psychische Wohlergehen der Betroffenen, sowie die Fähigkeit den Lebensalltag zu bewältigen stark (13). Auch fünf Jahre nach Diagnose ist MC mit einer signifikanten Morbidität verbunden. So mussten beispielsweise 36 % der Patienten in einer prospektiven populationsbasierten Kohorte von CED-Patienten (488 MC-Patienten aus 29 europäischen Zentren) aufgrund ihrer Erkrankung hospitalisiert werden. Im Median erfolgte die erste Hospitalisierung bereits nach sechs Monaten. Eine Operation benötigten 22 % der Patienten (6). Unter den derzeitigen Therapien erreichen nur ca. 30 – 60 % der Patienten eine Remission (118). Entsprechend ist der Bedarf an wirksamen Therapien bei Patienten mit MC weiterhin hoch.

In Deutschland basiert die medizinische Behandlung von MC auf der Verwendung von Kortikosteroiden und Immunsuppressiva (10, 79). Kortikosteroide wurden seit ihrer Zulassung in den 1950ern breit für die Induktion einer Remission verwendet. Es gibt bisher keine Daten, die ihre Verwendung für die Erhaltung der Remission unterstützen (10, 79). Gerade für eine Langzeitanwendung ist das Nebenwirkungsprofil dieser Medikamente ein Problem (1). Daher werden diese von der aktuellen S3-Leitlinie sowie der europäischen Leitlinie der ECCO auch nicht für die Remissionserhaltung empfohlen (10, 79) und die steroidfreie klinische Remission von der S3-Leitlinie als wichtiges langfristiges Therapieziel definiert (10). Immunsuppressiva dagegen sind sehr effizient in der Erhaltung einer Remission, aber weniger für die Induktion einer Remission geeignet (1, 119-122), da es bis zu 3 – 6 Monate dauern kann, bis ihre Wirkung einsetzt (123). Biologika, die selektiv Zytokine oder Integrine inhibieren, können dagegen in beiden Situationen eingesetzt werden (10). Zudem setzt ihre Wirkung schnell ein (99-103). Durch die Zulassung der ersten Biologika (TNF-Inhibitoren) verbesserten sich die Behandlungsoptionen von CED-Patienten drastisch (97, 98). Trotz der immensen Erfolge, die in den letzten Jahren erzielt wurden, bleibt der Bedarf an neuen hochwirksamen Therapien mit gutem Nebenwirkungsprofil für Patienten mit CED hoch (105). Denn unter den derzeitigen Therapien erreichen nur ca. 30 – 60 % der Patienten eine Remission und der Behandlungserfolg ist mit einer großen Unsicherheit verbunden (118). So sprechen beispielsweise bis zu 40 % der Patienten, die erstmals mit einem TNF-Inhibitor behandelt werden, nicht auf diese Therapie an (124). Unter einer Erhaltungstherapie mit TNF-Inhibitoren (Infliximab, Adalimumab) erzielen ca. 40 % der MC-Patienten eine Remission (125); gleichzeitig verlieren bis zu 46 % der Patienten während der Erhaltungstherapie ihr Ansprechen auf den TNF-Inhibitor (124, 126).

Unter der Erhaltungstherapie mit Vedolizumab und Ustekinumab erreichen ebenfalls ca. 40 – 50 % der Patienten eine Remission (125, 127). Die derzeitig zugelassenen Biologika bewirken weiter nur bedingt eine Mukosaheilung (128, 129), welche einen entscheidenden Einfluss auf das Langzeitergebnis von MC hat. Patienten mit Mukosaheilung zeigen beispielsweise eine anhaltende Remission (82, 83), eine verringerte Hospitalisierungsrate (85) und müssen weniger oft operiert werden (80, 83).

Mit den aktuellen Therapieoptionen ist keine langfristige Therapie möglich, die den fortschreitenden Progress der Erkrankung aufhält und mit der Patienten eine langanhaltende Remission erreichen. Die genannten Limitationen zeigen deutlich, dass weiterhin ein hoher Bedarf an innovativen Therapiealternativen besteht.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Upadacitinib

Die reale Krankheitslast für Patienten mit MC reicht weit über die physischen Symptome hinaus. Neben den pathogenetischen Konsequenzen des MC müssen sich Patienten mit zahlreichen psychologischen Konsequenzen, u. a. Angstzuständen und Depressionen sowie sozialer Isolation und dem Gefühl des Kontrollverlusts auseinandersetzen (130-132).

Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC 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 (133, 134). 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.

Upadacitinib ist der erste in der Indikation MC zugelassene selektive und reversible JAK-Inhibitor. Ein Ungleichgewicht zwischen proinflammatorischen und antiinflammatorischen JAK-abhängigen Signalen der T-Zellen führt zu einem Überschuss an proinflammatorischen Zytokinen, was die Entzündung bei Patienten mit MC manifestiert (38-41). 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 in kürzerer Zeit eine klinische Remission bzw. eine anhaltende Kontrolle der Erkrankung und ein schnelleres klinisches Ansprechen. Insbesondere die schnelle und dauerhafte Mukosaheilung unter einer Upadacitinib-Therapie ist hierbei hervorzuheben. Eine Heilung der Mukosa geht mit geringeren Raten von Hospitalisierungen und Operationen sowie einer verminderten Schubhäufigkeit und verbesserter Lebensqualität einher (108-110) und wird von deutschen und internationalen Leitlinien deswegen als wichtiger Parameter zum Erreichen der Langzeittherapieziele der steroidfreien klinischen Remission mit einer Normalisierung der Lebensqualität erachtet (81, 135).

In der Indikation MC wurde Upadacitinib in einem umfangreichen Studienprogramm untersucht. In den pivotalen Phase-III-Induktionsstudien U-EXCEL (M14-433) und U-

EXCEED (M14-431) und der ebenfalls zulassungsbegründenden Phase-III-Erhaltungsstudie U-ENDURE (M14-430) wurde jeweils im Vergleich zu Placebo eine signifikant bessere Wirksamkeit von Upadacitinib in primären (klinische Remission und endoskopisches Ansprechen) und sekundären Endpunkten gezeigt. Im Rahmen der Untersuchungen zur Verträglichkeit zeigte sich ein gut charakterisiertes Sicherheitsprofil. Insgesamt zeigen die Studienergebnisse zur Sicherheit und Wirksamkeit ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil von Upadacitinib.

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 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 (95).

Die Datengrundlage für Schätzungen der Prävalenz und Inzidenz für die Zielpopulation in Deutschland ist begrenzt. Eine orientierende Recherche bildet die Grundlage für die Herleitung der Patientenzahlen ausgehend von der Gesamtbevölkerung (136).

Die Berechnungen zur Prävalenz und Inzidenz wurden mit Excel durchgeführt und basieren auf gerundeten Zahlen. Anteile in Prozent werden, falls nicht anders angegeben, auf maximal drei Nachkommastellen gerundet im Excel-Dokument zur Berechnung verwendet. Angaben zu Patientenzahlen werden immer als gerundete ganze Zahlen dargestellt (137).

Prävalenz von MC in Deutschland

Die Prävalenz von MC bei erwachsenen Patienten wird ausgehend von der Gesamtbevölkerung in Deutschland hergeleitet (Abbildung 5).

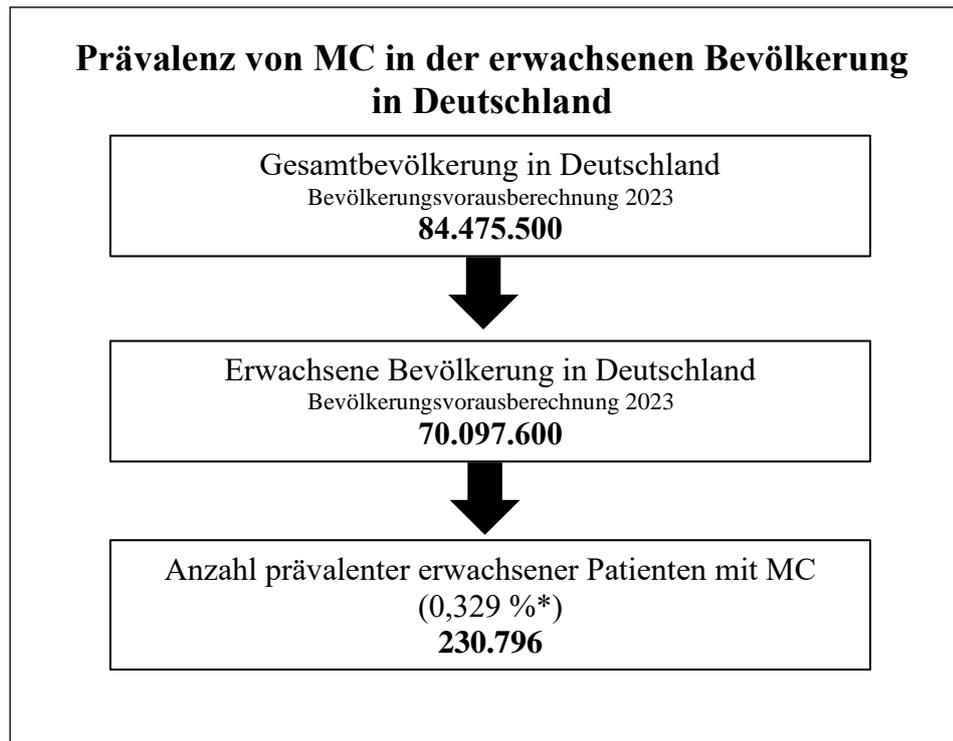


Abbildung 5: Herleitung der Prävalenz von MC

*Die Patientenzahlen wurden mit der nicht gerundeten durchschnittlichen Prävalenzrate berechnet.

MC: Morbus Crohn

Quelle: (136-141)

Prävalenz von MC in der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland

Anhand der orientierenden Literaturrecherche wurden vier Routedatenanalysen der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) aus unterschiedlichen Quellen identifiziert, die eine sehr ähnliche Prävalenz von MC berichten (138-141): Der Analyse von Kassendaten der allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) Hessen von Abrechnungsdaten der Versicherten im Jahr 2010 kann ein Prävalenzanteil von 0,322 % entnommen werden (138). Ein Prävalenzanteil von 0,376 % kann basierend auf Kassendaten der Barmer GEK aus dem Jahr 2014 berechnet werden (139). In der retrospektiven Querschnittsstudie von Georgiadou et al. mit Abrechnungsdaten deutscher Betriebskrankenkassen aus dem Jahr 2015 wird eine Prävalenz von 0,299 % angegeben (141). Die aktuellsten Daten zur MC-Prävalenz stammen aus einer Analyse von bundesweiten Arzneiverordnungs- und vertragsärztlichen Abrechnungsdaten für alle gesetzlich Versicherten von 2012 – 2018. Für das Jahr 2018 wurde in dieser Quelle eine Prävalenz von 0,320 % ermittelt (140).

Basierend auf den zuvor genannten Quellen ergibt sich eine mittlere Prävalenzrate von 0,329 %. Angewendet auf die erwachsene Bevölkerung (70.097.600; Vorausberechnung 2023) entspricht dies 230.796 prävalenten erwachsenen Patienten mit MC in Deutschland im Jahr 2023 (137). Diese Werte könnten eine Überschätzung darstellen, da Analysen basierend

auf Krankenkassendaten die so genannte administrative Prävalenz ermitteln und Doppeldiagnosen nicht ausgeschlossen werden können.

Alters-, geschlechts- und gewichtsspezifische Unterschiede

MC kann in jedem Alter auftreten (2). Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 30 Jahre, mit einem Anstieg der Prävalenz zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr und im Bereich des 50. Lebensjahres (2, 142). Ein Großteil der Betroffenen erkrankt zwischen dem 16. und 35. Lebensjahr (2).

Inzidenz von MC in Deutschland

Aktuelle Analysen zur Inzidenz bei Patienten mit CED gehen von einer gleichbleibenden Inzidenz für MC in Europa bzw. Deutschland aus (143, 144). Für Deutschland werden in der Literatur Zahlen zwischen 6 – 7 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner (0,006 – 0,007 %) berichtet (2, 143): Die populationsbasierte Studie von Ott et al. aus dem Jahr 2008, mit Daten aus den Jahren 2004 – 2006 von 286 neu diagnostizierten CED-Patienten aus der Oberpfalz (davon 168 MC-Patienten), ermittelt für MC eine altersstandardisierte Inzidenzrate von 6,6 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner (143). In einem Bericht der Barmer GEK aus dem Jahr 2012 wird für MC eine Inzidenz von ca. 6 – 7 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner angegeben (2).

Wendet man eine Inzidenz von 0,006 – 0,007 % auf die erwachsene deutsche Bevölkerung an (70.097.600; Vorausberechnung 2023), ergibt sich für Deutschland für das Jahr 2023 eine Spanne von 4.206 – 4.907 neuerkrankten MC-Patienten (137).

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

In der Literatur liegen für Deutschland derzeit keine gesicherten Prognosen zur Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz von MC für die nächsten fünf Jahre vor.

Aus der Kassendatenauswertung der Barmer GEK der Jahre 2008 – 2010 ergibt sich für MC ein Anstieg der Prävalenz von 255 auf 277 Betroffene pro 100.000 Versicherte, was einer Steigerung der Prävalenz von 4,3 % entspräche (2). Da die Prävalenz der CED-Erkrankten bei dieser Kassendatenauswertung der Barmer GEK höher war als bei anderen gesetzlichen Krankenkassen, gehen die Autoren davon aus, dass die Zahl der Erkrankten möglicherweise etwas überschätzt ist (2). Aus einer neueren Analyse von bundesweiten Arzneiverordnungs- und vertragsärztlichen Abrechnungsdaten für alle gesetzlich Versicherten von 2012 – 2018 geht ab dem Jahr 2016 nur noch eine Steigerung von maximal 2,2 % hervor, im Vergleich zu einer Steigerung von 5,5 % bzw. 4,8 % am Beginn der Beobachtungsperiode. So lag die Prävalenz für die Jahre 2017 und 2018 bei 313 bzw. 320 pro 100.000 Versicherte (140). Dies deutet auf eine Reduktion des Prävalenzanstiegs hin. Es ist unklar, ob bei MC langfristig weiterhin von einer Steigerung der Prävalenz ausgegangen werden kann.

Ausgehend von der im Abschnitt Prävalenz von MC in Deutschland bestimmten Prävalenzrate von 329 pro 100.000 Personen (0,329 %) für das Jahr 2023 und der Annahme einer jährlichen Steigerung von maximal 2,2 % ergeben sich für die nächsten fünf Jahre die in Tabelle 3-3 dargestellten Prävalenzzahlen.

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

| Jahr | Erwachsene Bevölkerung^a | Prävalenz des MC^b |
|-------------|---|-------------------------------------|
| 2023 | 70.097.600 | 230.796 |
| 2024 | 70.139.900 | 236.016 |
| 2025 | 70.200.500 | 241.417 |
| 2026 | 70.259.600 | 246.936 |
| 2027 | 70.287.700 | 252.469 |
| 2028 | 70.314.900 | 258.124 |

a: Die Werte basieren auf der koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland; Variante 2 Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung (G2, L2, W2) DESTATIS.
b: Es wird maximal von einer Steigerung der Prävalenz von 2,2 % ausgegangen.
MC: Morbus Crohn
Quelle: (136, 137, 140)

Die in Tabelle 3-3 dargestellte Prognose für die Entwicklung der Prävalenz in den nächsten fünf Jahren ist aufgrund der beschriebenen unsicheren Datenlage zur Prävalenzentwicklung ebenfalls mit einer starken Unsicherheit behaftet. Es wird von einer Überschätzung ausgegangen.

Wie zuvor im Abschnitt Inzidenz von MC in Deutschland beschrieben, sind in Deutschland keine wesentlichen Veränderungen der Anteile der Inzidenz zu erwarten. Der in Tabelle 3-4 dargestellten 5-Jahres-Prognose wird eine gleichbleibende Inzidenz von 0,006 % – 0,007 % zugrunde gelegt. Die tatsächlichen Patientenzahlen verändern sich somit nur aufgrund der sich verändernden Gesamtbevölkerungszahl (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: 5-Jahres-Prognose für die 1-Jahres-Inzidenz des MC in der erwachsenen deutschen Bevölkerung

| Jahr | Erwachsene Bevölkerung ^a | Inzidenz des MC ^b |
|------|-------------------------------------|------------------------------|
| 2023 | 70.097.600 | 4.206 – 4.907 |
| 2024 | 70.139.900 | 4.208 – 4.910 |
| 2025 | 70.200.500 | 4.212 – 4.914 |
| 2026 | 70.259.600 | 4.216 – 4.867 |
| 2027 | 70.287.700 | 4.217 – 4.920 |
| 2028 | 70.314.900 | 4.219 – 4.922 |

a: Die Werte basieren auf der koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland; Variante 2 Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung (G2, L2, W2) DESTATIS.
b: Es wird von einer gleichbleibenden Inzidenz von 0,006 % – 0,007 % ausgegangen.
MC: Morbus Crohn
Quelle: (2, 136, 143)

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 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 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) ^a | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) ^a |
|--|---|---|
| Upadacitinib | Zielpopulation^b | |
| | 31.157 (21.695 – 40.620) | 27.107 (18.875 – 35.340) |
| | Population A^c | |
| | 18.819 (13.104 – 24.534) | 16.373 (11.401 – 21.345) |
| | Population B^d | |
| | 12.338 (8.591 – 16.086) | 10.734 (7.475 – 13.995) |
| <p>a: Bei der Herleitung der Patientenzahlen wurde grundsätzlich mit gerundeten Werten gerechnet.</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>MC: Morbus Crohn; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p> <p>Quelle: (137)</p> | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 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 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 (104). Die Zielpopulation wird gemäß der Vorgabe durch den G-BA in zwei Patientenpopulationen (Population A und Population B) unterteilt (Tabelle 3-5). Im Folgenden werden die einzelnen Schritte zur Herleitung der Zielpopulation sowie der Populationen A und B beschrieben. Für die jeweiligen Schritte werden die bestverfügbaren Quellen herangezogen.

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.

Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation sowie in den Populationen A und B in der erwachsenen Bevölkerung bzw. in der GKV werden entsprechend den in Tabelle 3-6 dargestellten Schritten hergeleitet.

Tabelle 3-6: Ableitung der Anzahl der Patienten bzw. der GKV-Patienten in der Zielpopulation und der Population A und B

| Schritt | Anteil (%) | Anzahl der Patienten | Anzahl der GKV-Patienten (87,0 %) |
|---|--|---------------------------------|-----------------------------------|
| 1.) | Anzahl prävalenter erwachsener Patienten mit MC in Deutschland | | |
| | 0,329 % | 230.796 | 200.793 |
| 2.) | Zielpopulation: Anzahl prävalenter erwachsener 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. | | |
| | 13,5 % ^a | 31.157 (21.695 – 40.620) | 27.107 (18.875 – 35.340) |
| 3.a) | Population A: Anzahl prävalenter erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben. | | |
| | 60,4 % ^b | 18.819 (13.104 – 24.534) | 16.373 (11.401 – 21.345) |
| 3.b) | Population B: Anzahl prävalenter erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben. | | |
| | 39,6 % ^b | 12.338 (8.591 – 16.086) | 10.734 (7.475 – 13.995) |
| a: Berechneter Mittelwert aus publizierten Anteilen an Patienten mit mittelschweren bis schweren aktiven MC, die für eine Biologika-Therapie in Frage kommen (9,4 % und 17,6 %). b: Anteil aus GKV-Routinedatenanalyse der GFL GFL: Gesundheitsforen Leipzig GmbH; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MC: Morbus Crohn Quelle: (136-140, 145-147) | | | |

Die verschiedenen Schritte zur Herleitung der Patientenzahlen begründen sich wie folgt:

Schritt 1: Prävalenz der erwachsenen Patienten mit MC

Zur Bestimmung der Prävalenzrate der erwachsenen Patienten wird für die Berechnung eine mittlere Prävalenzrate von 0,329 % herangezogen. Angewendet auf die deutsche Bevölkerung ab 18 Jahren (70.097.600; Vorausberechnung für 2023) entspricht dies 230.796 prävalenten erwachsenen Patienten mit MC in Deutschland (137).

Schritt 2: Prävalenz der erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die für ein Biologikum in Frage kommen

Ausgehend von publizierten Anteilen an Patienten mit MC, die mit einem Biologikum behandelt werden, kann die Anzahl der Patienten, die für eine Biologika-Therapie in Frage

kommen und somit die Zielpopulation¹, bestimmt werden. Gemäß Zulassung werden alle bisher in Deutschland verfügbaren Biologika nur bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC angewendet (99-103). Die Kassendatenanalyse der Barmer GEK aus dem Jahr 2016 gibt für das Jahr 2014 einen Anteil von MC-Patienten, die mit einem Biologikum behandelt wurden, von 9,4 % an (139). Aus den Angaben des Biologika-Gebrauchs aus den bundesweiten Arzneiverordnungs- und vertragsärztlichen Abrechnungsdaten für alle gesetzlich Versicherten von 2012 – 2018 lässt sich für das Jahr 2018 ein Anteil von 17,6 % entnehmen (137, 140). Die 17,6 % werden als Obergrenze herangezogen; der Wert von 9,4 % als Untergrenze. Rechnerisch ergibt sich somit ein Mittelwert von 13,5 %. Die für das Jahr 2023 geschätzte Anzahl prävalenter erwachsener 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, beträgt somit 31.157 (21.695 – 40.620) (137). Zur Bestimmung des GKV-Anteils werden die entsprechenden Anteile der prävalenten erwachsenen Patienten mit dem prozentualen Anteil der GKV-Versicherten (87,0 %) multipliziert (137, 146). Es ergeben sich demnach insgesamt 27.107 (18.875 – 35.340) Patienten innerhalb der Zielpopulation in der GKV (137).

Schritt 3: Prävalenz der erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie (Population A) oder ein Biologikum (Population B) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben

Der G-BA hat die Zielpopulation je nach Vorbehandlung in die zwei Populationen A² und B³ unterteilt (148). Aus einer von AbbVie zu diesem Zweck in Auftrag gegebenen GKV-Routinedatenanalyse bei der Gesundheitsforen Leipzig GmbH (GFL) lässt sich der Anteil an Patienten ableiten, die auf eine Biologika-Therapie unzureichend angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben, operationalisiert als Patienten mit einem Biologika-Therapiewechsel. Die Basis dieser Analyse sind erwachsene MC-Patienten mit bestätigter MC-Diagnose gemäß ICD-10-GM K50, die im Kalenderjahr 2020 ein für MC zugelassenes Biologikum erhalten haben und zwischen 2016 und 2020 bei einer gesetzlichen Krankenkasse versichert waren. Während dieser Zeit wiesen 60,4 % der Patienten keinen Wechsel auf; 39,6 % der Patienten wechselten ihre Biologika-Therapie (einen Therapiewechsel 26,7 %; zwei Therapiewechsel 10,5 % und drei Therapiewechsel 2,5 %) (147). Für die Berechnung der Patienten in Population B wird dementsprechend ein Prozentsatz von 39,6 % angenommen, wodurch sich für Population A ein Prozentsatz von 60,4 % ergibt. Basierend auf der in Schritt 2 hergeleiteten Prävalenz ergeben sich für Population A 18.819 (13.104 – 24.534) Patienten insgesamt bzw. 16.373 (11.401 – 21.345) Patienten in der GKV und für Population B

¹ 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.

² 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.

³ 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.

12.338 (8.591 – 16.086) Patienten insgesamt bzw. 10.734 (7.475 – 13.995) Patienten in der GKV (137).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-7: 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 | 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 | Nicht belegt | 16.373 (11.401 – 21.345) |
| Upadacitinib | 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 | Nicht belegt | 10.734 (7.475 – 13.995) |
| GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MC: Morbus Crohn | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Weder für Population A noch für Population B konnte eine für die Nutzenbewertung relevante, direktvergleichende randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) vorgelegt werden; ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt (siehe auch Modul 4A des vorliegenden Dossiers).

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 aktuellen Versionen der deutschen S3-Leitlinie und der europäischen ECCO-Leitlinie sowie die aktuellen STRIDE-Empfehlungen der IOIBD verwendet. Eine systematische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt. Ergänzend wurden Fachinformationen der entsprechend angeführten Wirkstoffe herangezogen.

Zur Berechnung der Prävalenz und Inzidenz von MC sowie der Herleitung der Patientenzahlen wurde eine orientierende Recherche in PubMed durchgeführt. Zudem wurde eine von AbbVie in Auftrag gegebene GKV-Routinedatenanalyse bei der GFL herangezogen. Diese Sekundärdatenanalyse erfolgte gemäß der standardisierten Berichtsroutine für Sekundärdatenanalysen (STROSA) (149). Die Methodik ist der beigefügten Quelle zu entnehmen (147). 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. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Dis Mon.* 2018;64(2):20-57.
2. Stallmach A, Häuser W, L'hoest H, Marschall U. Die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa: Herausforderungen an die Versorgung. Auzug aus 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: 22.04.2022]
3. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Crohn's Disease. CPMP/EWP/2284/99 Rev. 2. 2018. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-development-new-medicinal-products-treatment-crohns-disease-revision-2_en.pdf. [Zugriff am: 18.01.2023]
4. Marinelli C, Savarino E, Inferrera M, Lorenzon G, Rigo A, Ghisa M, et al. Factors Influencing Disability and Quality of Life during Treatment: A Cross-Sectional Study on IBD Patients. *Gastroenterol Res Pract.* 2019;2019:5354320.
5. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet.* 2012;380(9853):1590-605.
6. Burisch J, Kiudelis G, Kupcinskas L, Kievit HAL, Andersen KW, Andersen V, et al. Natural disease course of Crohn's disease during the first 5 years after diagnosis in a European population-based inception cohort: an Epi-IBD study. *Gut.* 2019;68(3):423-33.
7. Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(5):329-42.
8. Jairath V, Delbecq L, Naegeli AN, Hunter T, Pegram H, Al-zubeidi T, et al. Patient's Perspective on Disease Burden, Remission Definition, and Symptoms Associated With Treatment Seeking: A Qualitative Study in Adult and Adolescent Patients With Crohn's Disease. *Crohn's & Colitis* 360. 2020;2(2).
9. Rubin DT, Sninsky C, Siegmund B, Sans M, Hart A, Bressler B, et al. International Perspectives on Management of Inflammatory Bowel Disease: Opinion Differences and Similarities Between Patients and Physicians From the IBD GAPPS Survey. *Inflamm Bowel Dis.* 2021;27(12):1942-53.
10. Sturm A, Atreya R, Bettenworth D, Bokemeyer B, Dignaß A, Eehalt R, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). 2021. Verfügbar unter: https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2022/04/ZfG_Leitlinie-LL-MC_05.04.22.pdf. [Zugriff am: 18.01.2023]
11. Roda G, Chien Ng S, Kotze PG, Argollo M, Panaccione R, Spinelli A, et al. Crohn's disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):22.

12. Vermeire S, van Assche G, Rutgeerts P. Review article: Altering the natural history of Crohn's disease--evidence for and against current therapies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25(1):3-12.
13. Burisch J, Weimers P, Pedersen N, Cukovic-Cavka S, Vucelic B, Kaimakliotis I, et al. Health-related quality of life improves during one year of medical and surgical treatment in a European population-based inception cohort of patients with inflammatory bowel disease--an ECCO-EpiCom study. *J Crohns Colitis.* 2014;8(9):1030-42.
14. Casalegno Garduno R, Dabritz J. New Insights on CD8(+) T Cells in Inflammatory Bowel Disease and Therapeutic Approaches. *Front Immunol.* 2021;12:738762.
15. Schmitt H, Neurath MF, Atreya R. Role of the IL23/IL17 Pathway in Crohn's Disease. *Front Immunol.* 2021;12:622934.
16. Furey TS, Sethupathy P, Sheikh SZ. Redefining the IBDs using genome-scale molecular phenotyping. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(5):296-311.
17. Kucharzik T, Maaser C, Luger A, Kagnoff M, Mayer L, Targan S, et al. Recent understanding of IBD pathogenesis: implications for future therapies. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12(11):1068-83.
18. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;12(4):205-17.
19. Veauthier B, Hornecker JR. Crohn's Disease: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 2018;98(11):661-9.
20. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science.* 2006;314(5804):1461-3.
21. Kim SW, Kim ES, Moon CM, Park JJ, Kim TI, Kim WH, et al. Genetic polymorphisms of IL-23R and IL-17A and novel insights into their associations with inflammatory bowel disease. *Gut.* 2011;60(11):1527-36.
22. Sarin R, Wu X, Abraham C. Inflammatory disease protective R381Q IL23 receptor polymorphism results in decreased primary CD4+ and CD8+ human T-cell functional responses. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(23):9560-5.
23. Ananthakrishnan AN, Bernstein CN, Iliopoulos D, Macpherson A, Neurath MF, Ali RAR, et al. Environmental triggers in IBD: a review of progress and evidence. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;15(1):39-49.
24. Maaser C, Langholz E, Gordon H, Burisch J, Ellul P, Ramirez VH, et al. European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on Environmental Factors in IBD. *J Crohns Colitis.* 2017;11(8):905-20.
25. Garcia Rodriguez LA, Ruigomez A, Panes J. Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2006;130(6):1588-94.
26. Moussata D, Goetz M, Gloeckner A, Kerner M, Campbell B, Hoffman A, et al. Confocal laser endomicroscopy is a new imaging modality for recognition of intramucosal bacteria in inflammatory bowel disease in vivo. *Gut.* 2011;60(1):26-33.
27. Joossens M, Huys G, Cnockaert M, De Preter V, Verbeke K, Rutgeerts P, et al. Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives. *Gut.* 2011;60(5):631-7.
28. Haag LM, Siegmund B. Intestinal Microbiota and the Innate Immune System - A Crosstalk in Crohn's Disease Pathogenesis. *Front Immunol.* 2015;6:489.
29. Liu S, Zhao W, Lan P, Mou X. The microbiome in inflammatory bowel diseases: from pathogenesis to therapy. *Protein Cell.* 2021;12(5):331-45.

30. Soderholm JD, Olaison G, Peterson KH, Franzen LE, Lindmark T, Wiren M, et al. Augmented increase in tight junction permeability by luminal stimuli in the non-inflamed ileum of Crohn's disease. *Gut*. 2002;50(3):307-13.
31. Kiu H, Nicholson SE. Biology and significance of the JAK/STAT signalling pathways. Growth factors (Chur, Switzerland). 2012;30(2):88-106.
32. 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.
33. Montilla AM, Gómez-García F, Gómez-Arias PJ, Gay-Mimbrera J, Hernández-Parada J, Isla-Tejera B, et al. Scoping Review on the Use of Drugs Targeting JAK/STAT Pathway in Atopic Dermatitis, Vitiligo, and Alopecia Areata. *Dermatology and therapy*. 2019;9(4):655-83.
34. Sideris N, Vakirlis E, Tsentemeidou A, Kourouklidou A, Ioannides D, Sotiriou E. Under Development JAK Inhibitors for Dermatologic Diseases. *Mediterranean journal of rheumatology*. 2020;31(Suppl 1):137-44.
35. Degasperi GR. Mucosal Immunology in the Inflammatory Bowel Diseases. Stand: 11. November. 2019. Verfügbar unter: <https://www.intechopen.com/chapters/70005>. [Zugriff am: 18.01.2023]
36. 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.
37. 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.
38. Belkaid Y, Harrison OJ. Homeostatic Immunity and the Microbiota. *Immunity*. 2017;46(4):562-76.
39. Ben Ghezala I, Charkaoui M, Michiels C, Bardou M, Luu M. Small Molecule Drugs in Inflammatory Bowel Diseases. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(7):637.
40. Perez-Jeldres T, Tyler CJ, Boyer JD, Karuppuchamy T, Yarur A, Giles DA, et al. Targeting Cytokine Signaling and Lymphocyte Traffic via Small Molecules in Inflammatory Bowel Disease: JAK Inhibitors and S1PR Agonists. *Front Pharmacol*. 2019;10:212.
41. Harris C, Cummings JRF. JAK1 inhibition and inflammatory bowel disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(Supple 2):ii45-ii51.
42. 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.
43. Danese S, Peyrin-Biroulet L. Selective Tyrosine Kinase 2 Inhibition for Treatment of Inflammatory Bowel Disease: New Hope on the Rise. *Inflamm Bowel Dis*. 2021;27(12):2023-30.
44. D'Haens G, Panaccione R, Baert F, Bossuyt P, Colombel JF, Danese S, et al. Risankizumab as induction therapy for Crohn's disease: results from the phase 3 ADVANCE and MOTIVATE induction trials. *Lancet*. 2022;399(10340):2015-30.
45. Feagan BG, Panes J, Ferrante M, Kaser A, D'Haens GR, Sandborn WJ, et al. Risankizumab in patients with moderate to severe Crohn's disease: an open-label extension study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(10):671-80.

46. Feagan BG, Sandborn WJ, D'Haens G, Panes J, Kaser A, Ferrante M, et al. Induction therapy with the selective interleukin-23 inhibitor risankizumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2017;389(10080):1699-709.
47. Ranasinghe IR, Hsu R. Crohn Disease. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2022.
48. Manthey CF, Reher D, Huber S. Was ist gesichert in der Therapie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen. *Internist (Berl)*. 2021;62(12):1269-79.
49. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Aadland E, Schulz T, Vatn MH, et al. Clinical course in Crohn's disease: results of a five-year population-based follow-up study (the IBSEN study). *Scand J Gastroenterol*. 2007;42(5):602-10.
50. Freeman HJ. Long-term clinical behavior of jejunoileal involvement in Crohn's disease. *Can J Gastroenterol*. 2005;19(9):575-8.
51. Freeman HJ. Natural history and long-term clinical course of Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(1):31-6.
52. Bouguen G, Peyrin-Biroulet L. Surgery for adult Crohn's disease: what is the actual risk? *Gut*. 2011;60(9):1178-81.
53. Regueiro M, Velayos F, Greer JB, Bougatsos C, Chou R, Sultan S, et al. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Management of Crohn's Disease After Surgical Resection. *Gastroenterology*. 2017;152(1):277-95 e3.
54. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Jr., Colombel JF, Sandborn WJ. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(2):289-97.
55. Peyrin-Biroulet L, Harmsen WS, Tremaine WJ, Zinsmeister AR, Sandborn WJ, Loftus EV, Jr. Surgery in a population-based cohort of Crohn's disease from Olmsted County, Minnesota (1970-2004). *Am J Gastroenterol*. 2012;107(11):1693-701.
56. 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.
57. Lakatos L, Pandur T, David G, Balogh Z, Kuronya P, Tollas A, et al. Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: results of a 25-year follow-up study. *World J Gastroenterol*. 2003;9(10):2300-7.
58. Ott C, Takses A, Obermeier F, Schnoy E, Muller M. Smoking increases the risk of extraintestinal manifestations in Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(34):12269-76.
59. Knowles SR, Graff LA, Wilding H, Hewitt C, Keefer L, Mikocka-Walus A. Quality of Life in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analyses-Part I. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(4):742-51.
60. Kurina LM, Goldacre MJ, Yeates D, Gill LE. Depression and anxiety in people with inflammatory bowel disease. *J Epidemiol Community Health*. 2001;55(10):716-20.
61. Bannaga AS, Selinger CP. Inflammatory bowel disease and anxiety: links, risks, and challenges faced. *Clin Exp Gastroenterol*. 2015;8:111-7.
62. Mikocka-Walus A, Pittet V, Rossel JB, von Kanel R, Swiss IBDCSG. Symptoms of Depression and Anxiety Are Independently Associated With Clinical Recurrence of Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(6):829-35 e1.
63. Mittermaier C, Dejaco C, Waldhoer T, Oefflerbauer-Ernst A, Miehsler W, Beier M, et al. Impact of depressive mood on relapse in patients with inflammatory bowel disease: a prospective 18-month follow-up study. *Psychosom Med*. 2004;66(1):79-84.

64. Lonnfors S, Vermeire S, Greco M, Hommes D, Bell C, Avedano L. IBD and health-related quality of life -- discovering the true impact. *J Crohns Colitis*. 2014;8(10):1281-6.
65. Canavan C, Abrams KR, Hawthorne B, Drossman D, Mayberry JF. Long-term prognosis in Crohn's disease: factors that affect quality of life. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(3):377-85.
66. Norton BA, Thomas R, Lomax KG, Dudley-Brown S. Patient perspectives on the impact of Crohn's disease: results from group interviews. *Patient Prefer Adherence*. 2012;6:509-20.
67. Schirbel A, Reichert A, Roll S, Baumgart DC, Buning C, Wittig B, et al. Impact of pain on health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2010;16(25):3168-77.
68. Guyatt G, Mitchell A, Irvine EJ, Singer J, Williams N, Goodacre R, et al. A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1989;96(3):804-10.
69. Bohula EA, Giugliano RP, Cannon CP, Zhou J, Murphy SA, White JA, et al. Achievement of dual low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein targets more frequent with the addition of ezetimibe to simvastatin and associated with better outcomes in IMPROVE-IT. *Circulation*. 2015;132(13):1224-33.
70. Sharma V, Mandavdhare HS, Lamoria S, Singh H, Kumar A. Serial C-reactive protein measurements in patients treated for suspected abdominal tuberculosis. *Dig Liver Dis*. 2018;50(6):559-62.
71. Zhou W, Sailani MR, Contrepois K, Zhou Y, Ahadi S, Leopold SR, et al. Longitudinal multi-omics of host-microbe dynamics in prediabetes. *Nature*. 2019;569(7758):663-71.
72. Zimmermann O, Li K, Zaczekiewicz M, Graf M, Liu Z, Torzewski J. C-reactive protein in human atherogenesis: facts and fiction. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:561428.
73. Lewis JD. The utility of biomarkers in the diagnosis and therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1817-26 e2.
74. Solem CA, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11(8):707-12.
75. Ananthakrishnan AN, Issa M, Binion DG. Clostridium difficile and inflammatory bowel disease. *Med Clin North Am*. 2010;94(1):135-53.
76. Mylonaki M, Langmead L, Pantes A, Johnson F, Rampton DS. Enteric infection in relapse of inflammatory bowel disease: importance of microbiological examination of stool. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16(8):775-8.
77. Moran CP, Neary B, Doherty GA. Endoscopic evaluation in diagnosis and management of inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Endosc*. 2016;8(20):723-32.
78. Coremans G, Rutgeerts P, Geboes K, Van den Oord J, Ponette E, Vantrappen G. The value of ileoscopy with biopsy in the diagnosis of intestinal Crohn's disease. *Gastrointest Endosc*. 1984;30(3):167-72.
79. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020;14(1):4-22.
80. Froslic KF, Jahnsen J, Moum BA, Vatn MH, Group I. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology*. 2007;133(2):412-22.

81. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis*. 2019;13(2):144-64.
82. 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.
83. Shah SC, Colombel JF, Sands BE, Narula N. Systematic review with meta-analysis: mucosal healing is associated with improved long-term outcomes in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(3):317-33.
84. Ungaro RC, Yzet C, Bossuyt P, Baert FJ, Vanasek T, D'Haens GR, et al. Deep Remission at 1 Year Prevents Progression of Early Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2020;159(1):139-47.
85. Yzet C, Diouf M, Le Mouel JP, Brazier F, Turpin J, Loreau J, et al. Complete Endoscopic Healing Associated With Better Outcomes Than Partial Endoscopic Healing in Patients With Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(10):2256-61.
86. Panes J, Bouzas R, Chaparro M, Garcia-Sanchez V, Gisbert JP, Martinez de Guerenu B, et al. Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(2):125-45.
87. 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.
88. Ochsenkühn T. Umdenken bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. 2013; *Der Bayerische Internist* 1/2, 34 - 40.
89. 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.
90. Mantzaris GJ, Viazis N, Polymeros D, Papamichael K, Bamias G, Koutroubakis IE. Clinical profiles of moderate and severe Crohn's disease patients and use of anti-tumor necrosis factor agents: Greek expert consensus guidelines. *Ann Gastroenterol*. 2015;28(4):417-25.
91. Best WR. Predicting the Crohn's disease activity index from the Harvey-Bradshaw Index. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(4):304-10.
92. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F, Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976;70(3):439-44.
93. Gomollon F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis*. 2017;11(1):3-25.
94. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, et al. Supplementary Material - 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.

95. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation für RINVOQ® 15 mg Retardtabletten, RINVOQ® 30 mg Retardtabletten, RINVOQ® 45 mg Retardtabletten Stand: April 2023.
96. Cohen RD. The quality of life in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16(9):1603-9.
97. 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.
98. Yanai H, Hanauer SB. Assessing response and loss of response to biological therapies in IBD. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(4):685-98.
99. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: Juni 2021.
100. Janssen Biologics B.V. Remicade® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2022.
101. Takeda Pharma A/S. Entyvio® 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar. 2022.
102. Takeda Pharma A/S. Entyvio® 108 mg Injektionslösung. Stand: Oktober. 2021.
103. Janssen-Cilag International NV. Stelara® 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: November. 2022.
104. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Skyrizi® 150 mg Injektionslösung im Fertigpen und in einer Fertigspritze (Risankizumab). Stand: Januar. 2023.
105. Hazel K, O'Connor A. Emerging treatments for inflammatory bowel disease. *Ther Adv Chronic Dis.* 2020;11:2040622319899297.
106. Wilkens R, Novak KL, Maaser C, Panaccione R, Kucharzik T. Relevance of monitoring transmural disease activity in patients with Crohn's disease: current status and future perspectives. *Therap Adv Gastroenterol.* 2021;14:17562848211006672.
107. Klenske E, Bojarski C, Waldner M, Rath T, Neurath MF, Atreya R. Targeting mucosal healing in Crohn's disease: what the clinician needs to know. *Therap Adv Gastroenterol.* 2019;12:1756284819856865.
108. Baert F, Moortgat L, Van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, De Vos M, et al. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2010;138(2):463-8; quiz e10-1.
109. Colombel JF, Sandborn WJ, Ghosh S, Wolf DC, Panaccione R, Feagan B, et al. Four-year maintenance treatment with adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: Data from ULTRA 1, 2, and 3. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(11):1771-80.
110. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2010;362(15):1383-95.
111. Colombel JF, Narula N, Peyrin-Biroulet L. Management Strategies to Improve Outcomes of Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology.* 2017;152(2):351-61 e5.
112. Chateau T, Peyrin-Biroulet L. Evolving therapeutic goals in Crohn's disease management. *United European Gastroenterol J.* 2020;8(2):133-9.
113. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(9):1324-38.

114. Sandborn WJ. Steroid-dependent Crohn's disease. *Can J Gastroenterol.* 2000;14 Suppl C:17C-22C.
115. Kamm MA, Hanauer SB, Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, Pollack PF, et al. Adalimumab sustains steroid-free remission after 3 years of therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(3):306-17.
116. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lemann M, Soderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis.* 2010;4(1):28-62.
117. Adamina M, Bonovas S, Raine T, Spinelli A, Warusavitarne J, Armuzzi A, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. *J Crohns Colitis.* 2020;14(2):155-68.
118. Raine T, Danese S. Breaking Through the Therapeutic Ceiling: What Will It Take? *Gastroenterology.* 2022;162(5):1507-11.
119. Chande N, Tsoulis DJ, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(4):CD000545.
120. Khan KJ, Dubinsky MC, Ford AC, Ullman TA, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of immunosuppressive therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(4):630-42.
121. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, Ardizzone S, D'Haens G, Hanauer SB, Herfarth H, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(8):2089-96.
122. Prefontaine E, Sutherland LR, Macdonald JK, Cepoiu M. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(1):CD000067.
123. Crohn's & Colitis Foundation. Fact Sheet: News from the IBD Help Center - About crohn's disease and ulcerative colitis. 2018. Verfügbar unter: <https://www.crohnscolitisfoundation.org/sites/default/files/legacy/assets/pdfs/IBDoverview.pdf>. [Zugriff am: 18.01.2023]
124. Ben-Horin S, Kopylov U, Chowers Y. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev.* 2014;13(1):24-30.
125. Cote-Daigneault J, Bouin M, Lahaie R, Colombel JF, Poitras P. Biologics in inflammatory bowel disease: what are the data? *United European Gastroenterol J.* 2015;3(5):419-28.
126. Roda G, Jharap B, Neeraj N, Colombel JF. Loss of Response to Anti-TNFs: Definition, Epidemiology, and Management. *Clin Transl Gastroenterol.* 2016;7:e135.
127. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med.* 2016;375(20):1946-60.
128. Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ, Wolf DC, Geboes K, Colombel JF, et al. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial. *Gastroenterology.* 2012;142(5):1102-11 e2.
129. Danese S, Sandborn WJ, Colombel JF, Vermeire S, Glover SC, Rimola J, et al. Endoscopic, Radiologic, and Histologic Healing With Vedolizumab in Patients With Active Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 2019;157(4):1007-18 e7.
130. 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.

131. 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.
132. 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.
133. 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.
134. Yasir M, Goyal A, Bansal P, Sonthalia S. Corticosteroid Adverse Effects. *StatPearls. Treasure Island (FL)*2022.
135. Sturm A, Maaser C, Calabrese E, Annese V, Fiorino G, Kucharzik T, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 2: IBD scores and general principles and technical aspects. *J Crohns Colitis.* 2019;13(3):273-84.
136. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung (G2/L2/W2). Stand: 23. Dezember. 2022. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=tabelleAufbau&selectionname=12421-0002#astructure>. [Zugriff am: 23.12.2022]
137. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Herleitung der Zielpopulation - Epidemiologische Berechnungen. 2023.
138. 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.
139. Grandt D, Schubert I. BARMER GEK Arzneimittelreport 2016. Verfügbar unter: <https://www.barmer.de/resource/blob/1026452/5d1b2964c4fe2dc9de815c357fda7dc8/barmer-gek-arzneimittel-report-2016-data.pdf>. [Zugriff am: 18.01.2023]
140. Holstiege J, Klimke K, Akmatov MK, Kohring C, Dammertz L, Bätzing J. Bundesweite Verordnungstrends biologischer Arzneimittel bei häufigen Autoimmunerkrankungen, 2012 bis 2018. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). Versorgungsatlas-Bericht Nr. 21/03. 2021. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.20364/VA-21.03>. [Zugriff am: 18.01.2023]
141. Georgiadou E, Fanter L, Brandes A, Ratsch BA, Friedel H, Dignass A. Perianal fistulas in adult patients with Crohn's disease in Germany - a retrospective cross-sectional analysis of claims data from German sickness funds. *Z Gastroenterol.* 2019;57(5):574-83. Perianale Fisteln bei erwachsenen Morbus Crohn Patienten in Deutschland - eine retrospektive Querschnittsstudie mit Abrechnungsdaten von Krankenkassen.
142. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(7):1088-103.
143. 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.
144. 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.
145. Bundesgesundheitsministerium (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand Juni 2022. Verfügbar unter:

- https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2022Bund_Juni_2022.pdf. [Zugriff am: 20.01.2023]
146. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen). 2022. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>. [Zugriff am: 20.01.2023]
147. Gesundheitsforen (GFL). Non-interventional final Study Report to the AbbVie Deutschland GmbH (Part A): Evaluation of real-world treatment patterns of advanced therapies in Crohn's disease and ulcerative colitis in Germany. Date of Report: 06 September 2022. 2022.
148. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2021-B-230. 2021.
149. Swart E, Bitzer EM, Gothe H, Harling M, Hoffmann F, Horenkamp-Sonntag D, et al. A Consensus German Reporting Standard for Secondary Data Analyses, Version 2 (STROSA-STANDARDisierte BerichtsROUTine für SekundardatenAnalysen). Gesundheitswesen. 2016;78(S 01):e145-e60.

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 3-15 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 Tabellen Tabelle 3-8 bis Tabelle 3-15 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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.

Tabelle 3-8: 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) | Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) |
|--|---|--|--|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Upadacitinib | Zielpopulation (Population A/B) | kontinuierlich 1 x täglich 15 mg p.o. oder 30 mg p.o. | 365,0 | 1 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Adalimumab | Population A/B | kontinuierlich: 1 x alle 2 Wochen 40 mg s.c. oder | 26,1 oder | 1 |
| | | 1 x alle 2 Wochen 80 mg s.c. ^a oder | 26,1 oder | 1 |
| | | 1 x wöchentlich 40 mg s.c. ^a | 52,1 | 1 |
| Infliximab | Population A/B | kontinuierlich: 1 x alle 8 Wochen 5 mg/kg i.v. ^b oder | 6,5 | 1 |
| | | 1 x alle 8 Wochen 10 mg/kg i.v. ^{b,c} | 6,5 | 1 |
| | | | | |
| Ustekinumab | Population A/B | kontinuierlich: 1 x alle 12 Wochen 90 mg s.c. oder | 4,3 oder | 1 |
| | | 1 x alle 8 Wochen 90 mg s.c. ^d | 6,5 | 1 |
| Vedolizumab | Population A/B | kontinuierlich: 1 x alle 2 Wochen 108 mg s.c. oder | 26,1 oder | 1 |
| | | 1 x alle 8 Wochen 300 mg i.v. oder | 6,5 oder | 1 |
| | | 1 x alle 4 Wochen 300 mg i.v. ^e | 13,0 | 1 |
| <p>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.</p> <p>Zielpopulation: 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.</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> | | | | |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) |
|---|---|------------------|--|---|
| <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: Bei unzureichendem Ansprechen kann Adalimumab in einer Dosierung von 40 mg (s.c.) wöchentlich bzw. 80 mg (s.c.) alle 2 Wochen gegeben werden.</p> <p>b: Infliximab kann als Erhaltungstherapie auch s.c. angewendet werden. Die Darstellung in der Kostenberechnung beschränkt sich auf die festbetragsgeregelte i.v. Infusionstherapie.</p> <p>c: Infliximab-Patienten mit unzureichendem Ansprechen können durch eine Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht (i.v.) alle 8 Wochen ein Wiederansprechen erlangen.</p> <p>d: Ustekinumab-Patienten mit unzureichendem Ansprechen können von einer Erhöhung der Dosierungsfrequenz auf alle 8 Wochen profitieren.</p> <p>e: Vedolizumab-Patienten mit unzureichendem Ansprechen kann die Dosierung von 300 mg (i.v.) alle 4 Wochen gegeben werden.</p> <p>i.v.: Intravenös; MC: Morbus Crohn; p.o.: Peroral; s.c.: Subkutan</p> | | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Bei MC handelt es sich um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf. Dementsprechend werden im vorliegenden Dossier nur die Kosten für eine Erhaltungstherapie dargestellt, initiale Induktionsschemata 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 den Indikationen ankylosierende Spondylitis und CU bereits durch den G-BA akzeptiert (1, 2). Dabei werden die gemäß Fachinformation zugelassenen Dosierungen bzw. Dosierungsintervalle berücksichtigt, um alle zweckmäßigen Dosierungen mit einzuschließen (3-8). Der Verbrauch sowie die Jahrestherapiekosten werden in den nächsten Abschnitten entsprechend als Spanne dargestellt. Die Anpassung der Dosierung bzw. des Dosierungsintervalls stellt gemäß Leitlinie ein wichtiges Instrument der Therapieoptimierung für die bestehenden Therapien dar (9). Dies spiegelt sich auch im Therapiealltag wider (9). Entsprechend sind alle zugelassenen Dosierungen bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten zu berücksichtigen, da diese regelhaft eingesetzt werden.

Zu bewertendes Arzneimittel

Upadacitinib

Upadacitinib 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 (8).

Die empfohlene Dosierung von Upadacitinib bei der Behandlung des MC beträgt einmal täglich 15 mg peroral (p.o.) oder einmal täglich 30 mg p.o. als Tablette. Die Behandlung erfolgt kontinuierlich einmal pro Tag, daher wird von 365 Behandlungstagen im Jahr pro Patient ausgegangen (Abschnitt 4.2 der Fachinformation) (8).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Adalimumab

Adalimumab ist indiziert zur Behandlung des mittelschweren bis schweren, aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit einem Kortikosteroid und/oder einem Immunsuppressivum nicht ausreichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist (3).

Die empfohlene Dosierung beträgt bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem, aktivem MC 40 mg subkutan (s.c.) alle 2 Wochen. Bei unzureichendem Ansprechen kann Adalimumab in einer Dosierung von 40 mg (s.c.) wöchentlich bzw. 80 mg (s.c.) alle 2 Wochen gegeben werden (Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Aufgrund des zweiwöchigen Behandlungsintervalls wird von 26,1 Behandlungen bzw. 52,1 Behandlungen im wöchentlichen Behandlungsintervall pro Jahr pro Patient ausgegangen.

Infliximab

Infliximab ist indiziert zur Behandlung eines mäßig- bis schwergradig aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die trotz eines vollständigen und adäquaten Therapiezyklus mit einem Kortikosteroid und/oder einem Immunsuppressivum nicht angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikationen für solche Therapien haben. Des Weiteren ist Infliximab indiziert zur Behandlung von aktivem Morbus Crohn mit Fistelbildung bei erwachsenen Patienten, die trotz eines vollständigen und adäquaten Therapiezyklus mit einer konventionellen Behandlung (einschließlich Antibiotika, Drainage und immunsuppressiver Therapie) nicht angesprochen haben. (4).

Zur Behandlung von MC bei erwachsenen Patienten wird Infliximab in einer Dosierung von 5 mg/kg Körpergewicht alle 8 Wochen intravenös (i.v.) verabreicht. Patienten mit unzureichendem Ansprechen können durch eine Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht (i.v.) alle 8 Wochen ein Wiederansprechen erlangen (Abschnitt 4.2 und Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Aufgrund des 8-wöchigen Behandlungsintervalls wird von 6,5 Behandlungen pro Jahr pro Patient ausgegangen.

Ustekinumab

Ustekinumab ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die entweder auf eine konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen (5).

Die empfohlene Dosierung von Ustekinumab in der Behandlung der MC-Patienten beträgt 90 mg (s.c.) alle 12 Wochen. Patienten mit unzureichendem Ansprechen können von einer Erhöhung der Dosierungsfrequenz auf alle 8 Wochen profitieren (Abschnitte 4.2, 5.1 und 5.2 der Fachinformation). Dementsprechend wird von 4,3 Behandlungen bzw. 6,5 Behandlungen pro Jahr pro Patient ausgegangen.

Vedolizumab

Vedolizumab ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen (7).

Die empfohlene Dosierung zur Behandlung von MC beträgt 108 mg (s.c.) alle 2 Wochen oder 300 mg (i.v.) alle 8 Wochen. Bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen kann die Dosierung von 300 mg (i.v.) alle 4 Wochen gegeben werden (Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Für die Behandlung alle 2 Wochen bzw. alle 8 Wochen wird demnach von 26,1 Behandlungen bzw. 6,5 Behandlungen pro Jahr pro Patient und für die Behandlung alle 4 Wochen von 13 Behandlungen pro Jahr pro Patient ausgegangen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-8). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: 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 | | | |
| Upadacatinib | Zielpopulation (Population A/B) | kontinuierlich: 1 x täglich 15 mg p.o. oder 30 mg p.o. | 365,0 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | |
| Adalimumab | Population A/B | kontinuierlich: 1 x alle 2 Wochen 40 mg s.c. oder 1 x alle 2 Wochen 80 mg s.c. ^a oder | 26,1 oder 26,1 oder |

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) |
|---|---|---|--|
| | | 1 x wöchentlich 40 mg s.c. ^a | 52,1 |
| Infliximab | Population A/B | kontinuierlich: 1 x alle 8 Wochen 5 mg/kg i.v. ^b oder 1 x alle 8 Wochen 10 mg/kg i.v. ^{b,c} | 6,5 oder 6,5 |
| Ustekinumab | Population A/B | kontinuierlich: 1 x alle 12 Wochen 90 mg s.c. oder 1 x alle 8 Wochen 90 mg s.c. ^d | 4,3 oder 6,5 |
| Vedolizumab | Population A/B | kontinuierlich: 1 x alle 2 Wochen 108 mg s.c. 1 x alle 8 Wochen 300 mg i.v. oder 1 x alle 4 Wochen 300 mg i.v. ^e | 26,1 oder 6,5 oder 13,0 |

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.

Zielpopulation: 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.

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: Bei unzureichendem Ansprechen kann Adalimumab in einer Dosierung von 40 mg (s.c.) wöchentlich bzw. 80 mg (s.c.) alle 2 Wochen gegeben werden.

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

c: Infliximab-Patienten mit unzureichendem Ansprechen können durch eine Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht (i.v.) alle 8 Wochen ein Wiederansprechen erlangen.

d: Ustekinumab-Patienten mit unzureichendem Ansprechen können von einer Erhöhung der Dosierungsfrequenz auf alle 8 Wochen profitieren.

e: Vedolizumab-Patienten mit unzureichendem Ansprechen kann die Dosierung von 300 mg (i.v.) alle 4 Wochen gegeben werden.

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10: 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 mg oder 10.950 mg |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Adalimumab | Population A/B | 26,1 oder 52,1 oder 26,1 | 40 mg (s.c.) oder 40 mg (s.c.) ^a oder 80 (s.c.) ^a mg | 1.044 mg oder 2.084 mg oder 2.088 mg |
| Infliximab | Population A/B | 6,5 | 5 mg/kg Körpergewicht (i.v.) ^b oder 10 mg/kg Körpergewicht (i.v.) ^{b,c} | 2.600 mg ^d oder 5.200 mg ^d |
| Ustekinumab | Population A/B | 4,3 oder 6,5 | 90 mg (s.c.) ^e | 387 mg oder 585 mg |
| Vedolizumab | Population A/B | 26,1 oder 6,5 oder 13,0 | 108 mg (s.c.) oder 300 mg (i.v.) oder 300 mg (i.v.) ^f | 2.818,80 mg oder 1.950 mg oder 3.900 mg |
| Zielpopulation: 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. | | | | |

| 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) |
|--|---|--|----------------------------------|--|
| <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: Bei unzureichendem Ansprechen kann Adalimumab in einer Dosierung von 40 mg (s.c.) wöchentlich bzw. 80 mg (s.c.) alle 2 Wochen gegeben werden.</p> <p>b: Infliximab kann als Erhaltungstherapie auch s.c. angewendet werden. Die Darstellung in der Kostenberechnung beschränkt sich auf die festbetragsregelte i.v. Infusionstherapie.</p> <p>c: Infliximab-Patienten mit unzureichendem Ansprechen können durch eine Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht (i.v.) alle 8 Wochen ein Wiederansprechen erlangen.</p> <p>d: Der Berechnung des Verbrauchs wird ein durchschnittliches Körpergewicht von 77 kg zu Grunde gelegt (10). Rechnerisch ergeben sich damit bei 5 mg/kg Körpergewicht i.v. 385 mg und bei 10 mg/kg Körpergewicht i.v. 770 mg, die aufgrund der Verwendung von Infusionsbeuteln à 100 mg auf 400 mg bzw. 800 mg gerundet werden.</p> <p>e: Ustekinumab-Patienten mit unzureichendem Ansprechen können von einer Erhöhung der Dosierungsfrequenz auf alle 8 Wochen profitieren.</p> <p>f: Vedolizumab-Patienten mit unzureichendem Ansprechen kann die Dosierung von 300 mg (i.v.) alle 4 Wochen gegeben werden.</p> <p>i.v.: Intravenös; MC: Morbus Crohn; p.o.: Peroral; s.c.: Subkutan</p> | | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 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 aller in Tabelle 3-10 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.

Die Dosierung von Infliximab ist abhängig vom Körpergewicht des Patienten. Für die Berechnung des Verbrauchs an Infliximab bei erwachsenen Patienten wird das durchschnittliche Körpergewicht der deutschen Bevölkerung gemäß Mikrozensus 2021 herangezogen (10). Der Verbrauch pro Patient pro Jahr beruht auf tatsächlich zu verabreichenden Dosen inklusive eines eventuell anfallenden Verwurfs oder Rundungen der Dosis.

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

Geben Sie in Tabelle 3-11 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 3-11: 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) | 3.563,31 € [2,00 € ^a] [149,18 € ^b] |
| | 4.741,13 € (RINVOQ® 30 mg Retardtabletten, 90 Retardtabletten, PZN: 17397705) | 4.548,08 € [2,00 € ^a] [191,05 € ^b] |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | |
| Adalimumab ^c | 2.859,17 € (40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, 6 Stk., PZN 11515279) | 2.857,17 € [2,00 ^a] |
| Infliximab ^{c,d,e} | 3.490,53 € (100 mg, Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 5 Stk., PZN 72181) | 3.488,53 € [2,00 ^a] |
| Ustekinumab | 5.446,71 € (90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, 1 Stk., PZN 6435992) | 4.917,10 € [2,00 ^a] [527,61 € ^b] |
| Vedolizumab | 3.769,65 € (108 mg Injektionslösung in einem Fertigen, 6 Stk., PZN 15894523) | 3.404,23 € [2,00 ^a] [363,42 € ^b] |
| | 2.532,31 € (300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Stk., PZN 10272001) | 2.288,03 € [2,00 ^a] [242,28 € ^b] |
| <p>a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V b: Herstellerrabatt nach § 130a SGB V c: Festbetrag d: Der Berechnung des Verbrauchs wird ein durchschnittliches Körpergewicht von 77 kg zu Grunde gelegt (10). Rechnerisch ergeben sich damit bei 5 mg/kg Körpergewicht i.v. 385 mg und bei 10 mg/kg Körpergewicht i.v. 770 mg, die aufgrund der Verwendung von Infusionsbeuteln à 100 mg auf 400 mg bzw. 800 mg gerundet werden. e: Infliximab kann als Erhaltungstherapie auch s.c. angewendet werden. Die Darstellung in der Kostenberechnung beschränkt sich auf die festbetragsgeregelte i.v. Infusionstherapie. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.v.: Intravenös; PZN: Pharmazentralnummer; s.c.: Subkutan; SGB: Sozialgesetzbuch Quelle:(11)</p> | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie die Preise und Rabatte des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT wurden der Lauer-Taxe online (<https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>) mit Stand vom 01. Februar 2023 entnommen.

Die angegebenen Kosten wurden unter Abzug der anfallenden, gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt nach § 130 Sozialgesetzbuch [SGB] V in Höhe von 2,00 €, Herstellerabschlag von 12 % nach § 130a SGB V) berechnet.

Zuzahlungen der Patienten werden bei der Ermittlung der GKV-Kosten entsprechend dem Methodenpapier des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (12) und der Verfahrensordnung des G-BA (13) im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V nicht berücksichtigt.

In Tabelle 3-11 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 (11).

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 3-12 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 3-12: 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 | | |
| Infliximab ^b | Population A/B | Ambulante Betreuung (GOP 01510) | 1 x pro Gabe alle 8 Wochen | 6,5 |
| | | Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern | 1 x pro Gabe alle 8 Wochen | 6,5 |
| Ustekinumab ^a | Population A/B | keine | | |
| Vedolizumab (s.c.) ^a | Population A/B | keine | | |
| Vedolizumab (i.v.) ^c | Population A/B | Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern | 1 x pro Gabe alle 4 bis 8 Wochen | 6,5 – 13 |
| | | GOP 01510 Ambulante Praxisbetreuung/Infusion | 1 x pro Gabe alle 4 bis 8 Wochen | 6,5 – 13 |
| <p>Zielpopulation: 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.</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: 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 s.c. angewendet werden. Die Darstellung in der Kostenberechnung beschränkt sich auf die festbetragsgeregelte i.v. Infusionstherapie.</p> <p>c: Vedolizumab-Patienten mit unzureichendem Ansprechen kann die Dosierung von 300 mg (i.v.) alle 4 Wochen gegeben werden.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; i.v.: Intravenös; MC: Morbus Crohn; s.c.: Subkutan</p> | | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 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.

Es wurden nur diejenigen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt, die sich regelhaft zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und den ZVT unterscheiden.

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 (8).

Adalimumab

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 (3).

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 (4)

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 (5).

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 (6).

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 (7).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-12 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 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

| Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Kosten pro Leistung in Euro |
|--|-----------------------------|
| Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern | 100,00 € ^a |
| Ambulante Betreuung (GOP 01510) | 50,91 € |
| a: Für die Festsetzung der Höhe der Hilfstaxe wird auf die TrG zum Beschluss zu Upadacitinib (neues Anwendungsgebiet: Colitis Ulcerosa) verwiesen (14). GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; TrG: Tragende Gründe | |

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

Die Kosten der jeweiligen Positionen wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) Online (www.kbv.de/html/online-ebm.php) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) in der Fassung vom 01. Januar 2023 entnommen.

Für die Berechnung der Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern wird auf die Tragenden Gründe (TrG) zum Beschluss zu Upadacitinib (Anwendungsgebiet Colitis Ulcerosa) verwiesen (14).

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-13 (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 3-14: 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 | Zielpopulation (Population A/B) | keine | 0 € |

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

| 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 |
|--|---|--|--|
| Summe Upadacitinib | | | 0 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | |
| Adalimumab | Population A/B | keine | 0 € |
| Summe Adalimumab | | | 0 € |
| Infliximab ^a | Population A/B | Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern | (6,5 x 100,00 €) 650,00 € |
| | | Ambulante Betreuung (GOP 01510) | (6,5 x 50,91 €) 330,92 € |
| Summe Infliximab | | | 980,92 € |
| Ustekinumab | Population A/B | keine | 0 € |
| Summe Ustekinumab | | | 0 € |
| Vedolizumab (s.c.) | Population A/B | keine | 0 € |
| Summe Vedolizumab (s.c.) | | | 0 € |
| Vedolizumab (i.v.) ^b | Population A/B | Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern | (6,5 x 100,00 €) 650,00 € (13 x 100,00 €) 1300,00 € |
| | | Ambulante Betreuung (GOP 01510) | (6,5 x 50,91 €) 330,92 € (13 x 50,91 €) 661,83 € |
| Summe Vedolizumab (i.v.) | | | 980,92 € – 1.961,83 € |
| <p>Zielpopulation: 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.</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: Infliximab kann als Erhaltungstherapie auch s.c. angewendet werden. Die Darstellung in der Kostenberechnung beschränkt sich auf die festbetragsgeregelte i.v. Infusionstherapie.</p> <p>b: Vedolizumab-Patienten mit unzureichendem Ansprechen kann die Dosierung von 300 mg (i.v.) alle 4 Wochen gegeben werden.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; i.v.: Intravenös; MC: Morbus Crohn; s.c.: Subkutan</p> | | | |

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-15 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 3-15: 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 (Population A/B) | 14.451,20 € | 0 € | 0 € | 14.451,20 € ^a |
| | | 18.444,99 € | 0 € | 0 € | 18.444,99 € ^b |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Adalimumab | Population A/B | 12.428,69 € | 0 € | 0 € | 12.428,69 € ^c |
| | | 24.809,76 € | 0 € | 0 € | 24.809,76 € ^d |
| Infliximab ^e | Population A/B | 18.140,36 € | 330,92 € | 650,00 € | 19.121,28 € ^f |
| | | 36.280,71 € | 330,92 € | 650,00 € | 37.261,63 € ^g |
| Ustekinumab | Population A/B | 21.143,53 € | 0 € | 0 € | 21.143,53 € ^h |
| | | 31.961,15 € | 0 € | 0 € | 31.961,15 € ⁱ |
| Vedolizumab | Population A/B | 14.808,40 € | 0 € | 0 € | 14.808,40 € ^j |
| | | 14.872,20 € | 330,92 € | 650,00 € | 15.853,12 € ^k |
| | | 29.744,39 € | 661,83 € | 1.300,00 € | 31.706,22 € ^l |
| <p>Zielpopulation: 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.</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: Bei Gabe von 15 mg Upadacitinib täglich</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>b: Bei Gabe von 30 mg Upadacitinib täglich</p> <p>c: Dosierung von 40 mg s.c. alle 2 Wochen</p> <p>d: Dosierung von 40 mg wöchentlich bzw. 80 mg s.c. alle 2 Wochen</p> <p>e: Infliximab kann als Erhaltungstherapie auch s.c. angewendet werden. Die Darstellung in der Kostenberechnung beschränkt sich auf die festbetragsgeregelte i.v. Infusionstherapie.</p> <p>f: Dosierung von 5 mg/kg Körpergewicht i.v. alle 8 Wochen</p> <p>g: Dosierung von 10 mg i.v. pro kg Körpergewicht alle 8 Wochen</p> <p>h: Dosierung von 90 mg s.c. alle 12 Wochen</p> <p>i: Dosierung von 90 mg s.c. alle 8 Wochen</p> <p>j: Dosierung von 108 mg s.c. alle 2 Wochen</p> <p>k: Dosierung von 300 mg i.v. alle 8 Wochen</p> <p>l: Dosierung von 300 mg i.v. alle 4 Wochen</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.v.: Intravenös; MC: Morbus Crohn; s.c.: Subkutan</p> <p>Quelle: (11)</p> | | | | | |

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.

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 kann mangels belastbarer Daten keine Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile und deren Einfluss auf die Jahrestherapiekosten erfolgen.

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 der 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. Februar 2023) 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. Januar 2023). Für die Festsetzung der Höhe der Hilfstaxe wird auf die TrG zum Beschluss zu Upadacitinib (neues Anwendungsgebiet: Colitis Ulcerosa) verwiesen (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 MC 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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Upadacitinib (neues Anwendungsgebiet: ankylosierende Spondylitis). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7673/2021-07-15_AM-RL-XII_Upadacitinib_D-639_TrG.pdf. [Zugriff am: 18.01.2023]
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ozanimod (Neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8572/2022-06-16_AM-RL-XII_Ozanimod_D-769_TrG.pdf. [Zugriff am: 18.01.2023]
3. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: Juni 2021.
4. Janssen Biologics B.V. Remicade® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2022.
5. Janssen-Cilag International NV. Stelara® 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: November. 2022.
6. Takeda Pharma A/S. Entyvio® 108 mg Injektionslösung. Stand: Oktober. 2021.
7. Takeda Pharma A/S. Entyvio® 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar. 2022.
8. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Produktinformation RINVOQ®(Upadacitinib), Stand: April. 2023.
9. Sturm A, Atreya R, Bettenworth D, Bokemeyer B, Dignaß A, Eehalt R, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). 2021. Verfügbar unter: https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2022/04/ZfG_Leitlinie-LL-MC_05.04.22.pdf. [Zugriff am: 18.01.2023]
10. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten: Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht, Stand: 13. Oktober 2022. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>. [Zugriff am: 20.01.2023]
11. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Herleitung der Kosten einer Upadacitinib-Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Anlage Modul 3A, Stand: 01. Februar 2023.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 6.1 vom 24.01.2022. 2022. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>. [Zugriff am: 18.01.2023]

13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. In Kraft getreten: 15. Dezember 2022. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2837/VerfO_2022-02-17_iK_2022-06-09.pdf. [Zugriff am: 20.01.2023]
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: Colitis Ulcerosa). 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9270/2023-02-16_AM-RL-XII_Upadacitinib-Colitis-ulcerosa_D-848_TrG.pdf. [Zugriff am: 20.02.2023]

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

Morbus Crohn

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 der FI).
- 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 der FI) 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 der FI).

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

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 3-16 der FI beschriebenen Laborwertabweichungen entsprechend normalisiert sind.

Tabelle 3-16: 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. | Bestimmung der Werte vor Beginn und während der Behandlung entsprechend der routinemäßigen Behandlung des Patienten. |
| 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 |

Besondere Patientengruppen*Colitis ulcerosa und Morbus Crohn*

Bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn werden Dosen über 15 mg einmal täglich als Erhaltungstherapie bei Patienten ab 65 Jahren nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.8 der FI). 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 (s. Tabelle 3-17). Upadacitinib wurde bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz nicht untersucht und wird daher zur Behandlung dieser Patienten nicht empfohlen.

Tabelle 3-17: Empfohlene Dosis bei schwerer Niereninsuffizienz^a

| Anwendungsgebiet | Empfohlene Dosis (einmal täglich) |
|--|-----------------------------------|
| Rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis, axiale Spondyloarthritis, atopische Dermatitis | 15 mg |
| Colitis ulcerosa, Morbus Crohn | 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, Colitis ulcerosa und Morbus Crohn 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 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).

Immunsuppressiva

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

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.

Bei 30 mg Upadacitinib wurde im Vergleich zu 15 mg Upadacitinib eine höhere Rate an schwerwiegenden Infektionen beobachtet.

Da Infektionen bei älteren Patienten und bei Diabetikern häufiger auftreten, ist bei der Behandlung dieser Patienten Vorsicht geboten. Bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter sollte Upadacitinib nur angewendet werden, wenn keine geeigneteren Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 4.2 der FI).

Tuberkulose

Vor Therapiebeginn mit Upadacitinib ist ein Tuberkulose (TB)-Screening durchzuführen. Upadacitinib darf nicht bei Patienten mit aktiver TB angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3 der FI). Bei Patienten mit unbehandelter latenter TB oder bei Patienten mit Risikofaktoren für eine TB-Infektion ist vor Einleitung der Behandlung mit Upadacitinib eine Anti-TB-Therapie in Erwägung zu ziehen.

Die 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 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

Lymphome und andere maligne Erkrankungen wurden bei Patienten, die JAK-Inhibitoren einschließlich Upadacitinib erhielten, berichtet.

In einer großen randomisierten, aktiv kontrollierten Studie zu Tofacitinib (ein weiterer JAK-Inhibitor) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis ab 50 Jahren mit mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor wurde unter Tofacitinib im Vergleich zu Tumornekrosefaktor-Inhibitoren (TNF-Inhibitoren) eine höhere Rate an malignen Erkrankungen, insbesondere Lungenkrebs, Lymphom und nichtmelanozytärer Hautkrebs (NMSC) beobachtet.

Bei 30 mg Upadacitinib wurde im Vergleich zu 15 mg Upadacitinib eine höhere Rate an malignen Erkrankungen beobachtet.

Bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter, bei Patienten, die aktuell rauchen oder in der Vergangenheit lange geraucht haben, oder bei Patienten mit anderen Risikofaktoren für maligne Erkrankungen (z. B. aktuelle oder zurückliegende maligne Erkrankungen) sollte Upadacitinib nur dann angewendet werden, wenn keine geeigneteren Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen.

Nichtmelanozytärer Hautkrebs (NMSC)

NMSCs wurden bei Patienten berichtet, die mit Upadacitinib behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Unter 30 mg Upadacitinib wurde eine höhere Rate an NMSC beobachtet als unter 15 mg Upadacitinib. Eine regelmäßige Hautuntersuchung wird bei allen Patienten empfohlen, insbesondere bei denjenigen mit Risikofaktoren für Hautkrebs.

Hämatologische Anomalien

In klinischen Studien wurde bei ≤ 1 % der Patienten eine absolute Neutrophilenzahl (ANC) von $< 1 \times 10^9$ Zellen/l, eine absolute Lymphozytenzahl (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).

Gastrointestinale Perforationen

Fälle von Divertikulitis und gastrointestinalen Perforationen wurden in klinischen Studien sowie nach der Markteinführung berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der FI).

Upadacitinib sollte bei Patienten mit Risiko für eine gastrointestinale Perforation mit Vorsicht angewendet werden (z. B. Patienten mit divertikulärer Erkrankung, mit Divertikulitis in der Anamnese oder Patienten, die nicht steroidale Antirheumatika [NSAR], Kortikosteroide oder Opioide anwenden). Patienten mit aktivem Morbus Crohn haben ein erhöhtes Risiko, eine intestinale Perforation zu entwickeln. Patienten mit neu auftretenden abdominalen Anzeichen

und Symptomen sind zur frühzeitigen Erkennung einer Divertikulitis oder einer gastrointestinalen Perforation umgehend zu untersuchen.

Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse

In klinischen Studien zu Upadacitinib wurden Fälle von MACE beobachtet.

In einer großen randomisierten, aktiv kontrollierten Studie zu Tofacitinib (ein weiterer JAK-Inhibitor) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis ab 50 Jahren mit mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor wurde unter Tofacitinib im Vergleich zu TNF-Inhibitoren eine höhere Rate an MACE, definiert als kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt (MI) und nicht tödlicher Schlaganfall, beobachtet.

Daher sollte Upadacitinib bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter, bei Patienten, die aktuell rauchen oder in der Vergangenheit lange geraucht haben, und bei Patienten mit atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen in der Vorgeschichte oder anderen kardiovaskulären Risikofaktoren nur dann angewendet werden, wenn keine geeigneteren Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen..

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 ALT- oder AST-Anstieg beobachtet und eine arzneimittelinduzierte Leberschädigung vermutet wird, sollte Upadacitinib abgesetzt werden, bis eine solche Diagnose ausgeschlossen werden kann.

Venöse Thromboembolie

In klinischen Studien zu Upadacitinib wurden Fälle von tiefer Venenthrombose (TVT) und Lungenembolie (LE) beobachtet.

In einer großen randomisierten, aktiv kontrollierten Studie zu Tofacitinib (ein weiterer JAK-Inhibitor) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis ab 50 Jahren mit mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor wurde unter Tofacitinib im Vergleich zu TNF-Inhibitoren eine dosisabhängig höhere Rate an VTE, einschließlich TVT und LE, beobachtet.

Bei Patienten mit kardiovaskulären oder malignen Risikofaktoren (siehe auch Abschnitt 4.4 der FI "Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse" und "Maligne Erkrankungen") sollte Upadacitinib nur angewendet werden, wenn keine geeigneteren Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen.

Bei Patienten mit bekannten VTE-Risikofaktoren, die keine kardiovaskulären oder malignen Risikofaktoren sind, sollte Upadacitinib mit Vorsicht angewendet werden. Zu den VTE-Risikofaktoren, die keine kardiovaskulären oder malignen Risikofaktoren sind, gehören frühere VTE, Patienten, die sich einer größeren Operation unterziehen müssen, Immobilisierung, die Anwendung kombinierter hormoneller Kontrazeptiva oder eine Hormonersatztherapie sowie vererbte Gerinnungsstörungen. Die Patienten sollten während der Behandlung mit Upadacitinib in regelmäßigen Abständen erneut untersucht werden, um Veränderungen des VTE-Risikos festzustellen. Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer VTE sollten umgehend untersucht werden, und Upadacitinib sollte bei Patienten mit Verdacht auf VTE unabhängig von der Dosis abgesetzt werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen wie Anaphylaxie und Angioödem wurden bei Patienten, die Upadacitinib erhielten, berichtet. Wenn eine klinisch signifikante Überempfindlichkeitsreaktion auftritt, ist Upadacitinib abzusetzen und eine geeignete Therapie einzuleiten (siehe Abschnitte 4.3 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 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 oder Morbus Crohn, die starke CYP3A4-Inhibitoren anwenden, beträgt die empfohlene Anfangsdosis 30 mg einmal täglich 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 30 mg Upadacitinib 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 European Public Assessment Report (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 3-18 aufgeführt.

Tabelle 3-18: 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. |

| Sicherheitsbedenken | Routinemaßnahmen zur Risikominimierung |
|---------------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • 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 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. ○ 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"> • Leitfaden für Ärzte und Ärztinnen (Health Care Provider, HCP Educational Guide) • Patientenkarte (Patient Card, PC) <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verschreibungspflichtiges Medikament |
| 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> |

| | |
|--|--|
| Sicherheitsbedenken | Routinemaßnahmen zur Risikominimierung |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Leitfaden für Ärzte und Ärztinnen (Health Care Provider, HCP Educational Guide) • Patientenkarte (Patient Card, PC) <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 Lymphome und andere maligne Erkrankungen bei Patienten, die JAK-Inhibitoren einschließlich Upadacitinib erhielten. Bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter, bei Patienten, die aktuell rauchen oder in der Vergangenheit lange geraucht haben, oder bei Patienten mit anderen Risikofaktoren für maligne Erkrankungen sollte Upadacitinib nur dann angewendet werden, wenn keine geeigneteren Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen. • Die Packungsbeilage enthält einen Warnhinweis, dass Patienten, die Krebs haben oder in der Vergangenheit hatten, rauchen oder in der Vergangenheit geraucht haben, sowie Patienten, die eine neue Läsion oder eine Hautveränderung aufweisen, ihren Arzt oder Apotheker vor und während der Behandlung mit RINVOQ konsultieren sollten, und empfiehlt regelmäßige Hautuntersuchungen. • Abschnitt 4.4 der FI beschreibt das Risiko für nichtmelanozytären Hautkrebs und empfiehlt eine regelmäßige Hautuntersuchung bei allen Patienten, insbesondere bei denjenigen mit Risikofaktoren für Hautkrebs. • Abschnitt 4.2 der FI weist darauf hin, dass eine Dosis von 15 mg für Patienten mit einem erhöhten Risiko für maligne Erkrankungen empfohlen wird. <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leitfaden für Ärzte und Ärztinnen (Health Care Provider, HCP Educational Guide) • Patientenkarte (Patient Card, PC) <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 zu schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen und weist auf Fälle von MACE in klinischen Studien zu Upadacitinib hin. Upadacitinib sollte bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter, bei Patienten, die aktuell rauchen oder in der Vergangenheit lange geraucht haben, und bei Patienten mit atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen in der Vorgeschichte oder anderen kardiovaskulären Risikofaktoren nur dann angewendet werden, wenn keine geeigneteren Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen. |

| Sicherheitsbedenken | Routinemaßnahmen zur Risikominimierung |
|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2 der FI weist darauf hin, dass eine Dosis von 15 mg für Patienten mit einem erhöhten Risiko für MACE empfohlen wird und beschreibt die Überwachung von Lipidparametern nach Beginn der Upadacitinib-Behandlung. • Die Packungsbeilage enthält einen Warnhinweis, dass Patienten mit Herzproblemen 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"> • Leitfaden für Ärzte und Ärztinnen (Health Care Provider, HCP Educational Guide) • Patientenkarte (Patient Card, PC) <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 von tiefer Venenthrombose und Lungenembolie in klinischen Studien zu Upadacitinib beobachtet wurden. • Die Packungsbeilage enthält einen Warnhinweis, dass Patienten, die eine tiefe Venenthrombose in den Beinen oder eine Lungenembolie hatten oder ein erhöhtes Risiko dafür haben, ihren Arzt oder Apotheker vor und während der Behandlung mit RINVOQ konsultieren sollten. Außerdem wird empfohlen, dass Patienten ihren Arzt bei plötzlicher Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden, Schmerzen im Brustraum oder im oberen Rücken, Schwellungen der Beine oder Arme, Schmerzen bzw. Empfindlichkeit der Beine oder Rötungen bzw. Verfärbungen der Beine oder Arme informieren. • Abschnitt 4.4 der FI empfiehlt, dass Upadacitinib bei Patienten mit bekannten VTE-Risikofaktoren, die keine kardiovaskulären oder malignen Risikofaktoren sind, mit Vorsicht angewendet werden soll. Zu den zu berücksichtigenden Risikofaktoren für eine tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie gehören frühere VTE, Patienten, die sich einer größeren Operation unterziehen müssen, Immobilisierung, die Anwendung kombinierter hormoneller Kontrazeptiva oder eine Hormonersatztherapie sowie vererbte Gerinnungsstörungen. . • Abschnitt 4.4 der FI empfiehlt, dass Patienten während der Behandlung mit Upadacitinib in regelmäßigen Abständen erneut untersucht werden sollten, um Veränderungen des VTE-Risikos festzustellen. Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer VTE sollten umgehend untersucht werden, und Upadacitinib sollte bei Patienten mit Verdacht auf VTE unabhängig von der Dosis abgesetzt werden. <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leitfaden für Ärzte und Ärztinnen (Health Care Provider, HCP Educational Guide) • Patientenkarte (Patient Card, PC) <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verschreibungspflichtiges Medikament |
| Gastrointestinale Perforation | <u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> |

| Sicherheitsbedenken | Routinemaßnahmen zur Risikominimierung |
|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4 der FI weist auf Fälle von Divertikulitis in klinischen Studien und nach Markteinführung hin und empfiehlt, dass Upadacitinib bei Patienten mit Risiko für eine gastrointestinale Perforation (z. B. bei divertikulärer Erkrankung, Divertikulitis in der Anamnese oder Anwendung von NSAR, Kortikosteroiden oder Opioiden) mit Vorsicht angewendet werden sollte. • Abschnitt 4.4 der FI weist darauf hin, dass Patienten mit aktivem Morbus Crohn ein erhöhtes Risiko haben, eine intestinale Perforation zu entwickeln, und empfiehlt eine umgehende Untersuchung bei Patienten mit neu auftretenden abdominalen Anzeichen und Symptomen zur frühzeitigen Erkennung einer Divertikulitis oder einer gastrointestinalen Perforation umgehend zu untersuchen sind. • Die Packungsbeilage enthält einen Warnhinweis, dass Patienten mit ungeklärten Bauchschmerzen, Divertikulitis, Magen- bzw. Darmgeschwüren oder bei Anwendung von NSAR 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"> • Leitfaden für Ärzte und Ärztinnen (Health Care Provider, HCP Educational Guide) • Patientenkarte (Patient Card, PC) <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. |

| Sicherheitsbedenken | Routinemaßnahmen zur Risikominimierung |
|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • 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 • 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"> • Leitfaden für Ärzte und Ärztinnen (Health Care Provider, HCP Educational Guide) • Patientenkarte (Patient Card, PC) <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. <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 und weist darauf hin, dass Upadacitinib bei schwerer Niereninsuffizienz mit Vorsicht anzuwenden ist. • Abschnitt 4.2 der FI besagt, dass Upadacitinib 30 mg einmal täglich als Anfangsdosis und Upadacitinib 15 mg als Erhaltungsdosis einmal täglich bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz eingesetzt werden soll. • Abschnitt 4.2 der FI besagt, dass Upadacitinib 30 mg einmal täglich bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz als Erhaltungsdosis nicht empfohlen 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 |
| 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; ANC: Absolute Neutrophilenzahl; DNA: Desoxyribonukleinsäure; FI: Fachinformation; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCP: Health Care Provider; JAK: Januskinase; MACE: Major Adverse Cardiovascular Event; NSAR: Nicht steroidale Antirheumatika; PAC: Patientenpass (Patient Alert Card); MC: Morbus Crohn; TB: Tuberkulose; VTE: Venöse thromboembolische Ereignisse</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: April 2023.
2. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Produktinformation RINVOQ®(Upadacitinib),
Stand: April. 2023.
3. AbbVie Inc. Core Risk Management Plan for Rinvoq™ (Upadacitinib) - Version 13.1/
Date of draft sign off: February 2023.

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 3-19 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 3-19 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 3-19: 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 | Vor Beginn und während einer Therapie mit Upadacitinib sollte ein Screening auf eine virale Hepatitis und die Überwachung einer möglichen Reaktivierung | 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) |
|-----|---|---|--|
| | HBc-Antikörper GOP 32617 HBs-Antikörper GOP 32612 Hepatitis-A-Virus-Antikörper GOP 32618 Hepatitis-C-Virus-Antikörper GOP 32823 Hepatitis-B-Virus-DNA quantitativ | durchgeführt werden (S. 2, 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, | 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) |
|--|---|--|--|
| | | Tabelle 1 der FI: Überwachung 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 |
| <p>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</p> | | | |

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

April 2023 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-19, 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 3-19 bei.

Nicht zutreffend.

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

2023/Q1

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: April 2023.