

## I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Upadacitinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 25.08.2022 übermittelt.

### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Upadacitinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Upadacitinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa <sup>b</sup>		
1	Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben	ein TNF- $\alpha$ -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Vedolizumab oder <b>Ustekinumab</b> <sup>c</sup>
2	Patientinnen und Patienten, die auf ein Biologikum <sup>d</sup> unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben	ein Wechsel der Therapie auf Vedolizumab oder Tofacitinib oder <b>Ustekinumab</b> oder einen TNF- $\alpha$ -Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab), jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n) <sup>e, e</sup>
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten, die weiterhin für eine medikamentöse Therapie infrage kommen, die operative Resektion eine patientenindividuelle Einzelfallentscheidung bei Bedarf darstellt, die nicht den Regelfall abbildet und daher für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zu berücksichtigen ist.</p> <p>c. Sofern Infliximab eingesetzt wird, sollte es ggf. in Kombinationstherapie mit einem Thiopurin eingesetzt werden. Kortikosteroide werden grundsätzlich zur Schubtherapie als angemessen angesehen. Die Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>d. Der G-BA benennt als Biologikum: TNF-<math>\alpha</math>-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor.</p> <p>e. Ein Wechsel der Wirkstoffklasse oder ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse ist möglich. Es wird davon ausgegangen, dass eventuell mögliche Dosisanpassungen bereits ausgeschöpft sind. Bei einem primären Therapieversagen auf einen TNF-<math>\alpha</math>-Antagonisten, ist der Wechsel auf eine andere Wirkstoffklasse angezeigt, bei einem sekundären Therapieversagen auf einen TNF-<math>\alpha</math>-Antagonisten kann der Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse in Erwägung gezogen werden.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; TNF: Tumornekrosefaktor</p>		

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Allerdings folgt der pU nicht den Fragestellungen des G-BA und leitet den Zusatznutzen für die gesamte Zulassungspopulation ab, ohne separate Aussagen für die jeweiligen Fragestellungen 1 und 2 zu treffen. Die vorliegende Bewertung wird entsprechend der Festlegung des G-BA getrennt für die 2 Fragestellungen gegenüber der jeweils vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 12 Monaten herangezogen.

### **Ergebnisse**

Übereinstimmend mit dem pU wurde für keine der beiden Fragestellungen eine relevante RCT identifiziert, die einen direkten Vergleich von Upadacitinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht.

Der pU legt einen adjustierten indirekten Vergleich auf Basis von RCTs über den Brückenkompator Placebo vor. Aufseiten der zu bewertenden Intervention Upadacitinib werden vom pU die Studien M14-234 (im folgenden U-ACHIEVE genannt) und M14-675 (im folgenden U-ACCOMPLISH genannt) eingeschlossen. Auf der Seite der Vergleichstherapie Ustekinumab legt der pU die Studie UNIFI vor.

Bei den Studien U-ACHIEVE und U-ACCOMPLISH handelt es sich jeweils um randomisierte doppelblinde Studie zum Vergleich von Upadacitinib (in verschiedenen Dosierungen) mit Placebo bei Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa, welche auf eine konventionelle oder biologische Therapie nicht oder nicht adäquat ansprechen oder eine entsprechende Intoleranz aufwiesen. Die Studie U-ACHIEVE umfasst dabei eine maximal 16-wöchige Induktionsphase sowie eine 52-wöchige Erhaltungsphase für Patientinnen und Patienten, die nach 8 Wochen ein klinisches Ansprechen gezeigt hatten. Patientinnen und Patienten der Studie U-ACCOMPLISH wechselten nach der 8-wöchigen Induktionsphase bei klinischem Ansprechen ebenfalls in die Erhaltungsphase der Studie U-ACHIEVE.

Bei der Studie UNIFI handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von Ustekinumab mit Placebo bei Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa, welche auf eine konventionelle oder biologische Therapie nicht oder nicht adäquat ansprechen oder eine entsprechende Intoleranz aufwiesen. Die Studie teilt sich in ebenfalls in eine 8-wöchige Induktionsphase (Patientinnen und Patienten ohne Ansprechen nach 8 Wochen konnten noch 8 Wochen weiterbehandelt werden) und eine 44-wöchige Erhaltungsphase.

***Der indirekte Vergleich ist ungeeignet die Fragestellungen der Nutzenbewertung zu beantworten***

Das zu bewertende Anwendungsgebiet teilt sich in 2 Fragestellungen abhängig von der Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten. Fragestellung 1 umfasst hierbei konventionell vorbehandelte Patientinnen und Patienten und Fragestellung 2 umfasst mit Biologika vorbehandelte Patientinnen und Patienten. Die vom pU vorgelegten Auswertungen umfassen jedoch sowohl Patientinnen und Patienten mit Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben (Fragestellung 1) als auch Patientinnen und Patienten, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben (Fragestellung 2) oder diese Vortherapien jeweils nicht vertragen haben. Separate Auswertungen nach Vorbehandlung legt der pU nicht vor. In Modul 4 A gibt der pU an, dass eine getrennte Beantwortung dieser Fragestellungen nicht möglich sei, da insbesondere für die Verträglichkeit keine Daten getrennt nach Vorbehandlung vorliegen würden. Insgesamt legt der pU keine hinreichenden Informationen dazu vor, inwieweit die Gesamtpopulationen der Studien U-ACHIEVE, U-ACCOMPLISH und UNIFI zur Beantwortung der einzelnen Fragestellungen geeignet sind.

Unabhängig von der fehlenden separaten Betrachtung der beiden Fragestellungen zeigen die vom pU für den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien keine hinreichende Ähnlichkeit für einen adjustierten indirekten Vergleich. So ist es auf Basis der vorliegenden Informationen plausibel, dass in der Studie U-ACHIEVE mehr Patientinnen und Patienten mit einer höheren Krankheitsschwere eingeschlossen wurden. Eine vergleichbare Krankheitsschwere zwischen den eingeschlossenen Studienpopulationen ist jedoch Voraussetzung für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs. Des Weiteren gibt es in der Studie U-ACHIEVE bzw. U-ACCOMPLISH größere Einschränkungen bei der Vor- und Begleittherapie der Colitis ulcerosa mit Immunsuppressiva im Vergleich zu der Studie UNIFI.

Insgesamt eignet sich der vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich nicht für die Nutzenbewertung von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

**Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Da für die Nutzenbewertung keine verwertbaren Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Upadacitinib.

Tabelle 3: Upadacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa <sup>b</sup>			
1	Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben	ein TNF- $\alpha$ -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Vedolizumab oder <b>Ustekinumab</b> <sup>c</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
2	Patientinnen und Patienten, die auf ein Biologikum <sup>d</sup> unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben	ein Wechsel der Therapie auf Vedolizumab oder Tofacitinib oder <b>Ustekinumab</b> oder einen TNF- $\alpha$ -Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab), jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n) <sup>e, e</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten, die weiterhin für eine medikamentöse Therapie infrage kommen, die operative Resektion eine patientenindividuelle Einzelfallentscheidung bei Bedarf darstellt, die nicht den Regelfall abbildet und daher für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zu berücksichtigen ist.</p> <p>c. Sofern Infliximab eingesetzt wird, sollte es ggf. in Kombinationstherapie mit einem Thiopurin eingesetzt werden. Kortikosteroide werden grundsätzlich zur Schubtherapie als angemessen angesehen. Die Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>d. Der G-BA benennt als Biologikum: TNF-<math>\alpha</math>-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor.</p> <p>e. Ein Wechsel der Wirkstoffklasse oder ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse ist möglich. Es wird davon ausgegangen, dass eventuell mögliche Dosisanpassungen bereits ausgeschöpft sind. Bei einem primären Therapieversagen auf einen TNF-<math>\alpha</math>-Antagonisten, ist der Wechsel auf eine andere Wirkstoffklasse angezeigt, bei einem sekundären Therapieversagen auf einen TNF-<math>\alpha</math>-Antagonisten kann der Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse in Erwägung gezogen werden.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; TNF: Tumornekrosefaktor</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.