



IQWiG-Berichte – Nr. 1469

# **Upadacitinib (Colitis ulcerosa) –**

## **Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

### **Dossierbewertung**

Auftrag: A22-91  
Version: 1.0  
Stand: 29.11.2022

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Upadacitinib (Colitis ulcerosa) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

25.08.2022

## **Interne Auftragsnummer**

A22-91

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- C. F. Dietrich

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

### **Beteiligung von Betroffenen**

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Bent Müller
- Nadia Abu Rajab
- Reza Fathollah-Nejad
- Ulrich Grouven
- Simone Heß
- Ana Liberman
- Katrin Nink
- Sabine Ostlender

### **Schlagwörter**

Upadacitinib, Colitis Ulcerosa, Nutzenbewertung

### **Keywords**

Upadacitinib, Colitis – Ulcerative, Benefit Assessment

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Verlauf des Projekts.....</b>	<b>1</b>
<b>1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung .....</b>	<b>2</b>
<b>1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....</b>	<b>2</b>
<b>2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....</b>	<b>3</b>
<b>Teil I: Nutzenbewertung .....</b>	<b>I.1</b>
<b>Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie .....</b>	<b>II.1</b>

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

Upadacitinib ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Upadacitinib wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

### **1.2 Verlauf des Projekts**

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.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild/ Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte

sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

### 1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, plus Anhänge in Teil I. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li></ul>
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li><li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li></ul>
<b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 und II 2	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li><li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li></ul>
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA<sup>1</sup>). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

<sup>1</sup> Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.

## 2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Dietrich, C. F.	nein	ja	ja	ja	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

## **Teil I: Nutzenbewertung**

# I Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>I Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>I.3</b>
<b>I Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>I.4</b>
<b>I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....</b>	<b>I.5</b>
<b>I 2 Fragestellung .....</b>	<b>I.9</b>
<b>I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....</b>	<b>I.11</b>
<b>I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....</b>	<b>I.16</b>
<b>I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....</b>	<b>I.17</b>
<b>I 6 Literatur .....</b>	<b>I.18</b>
<b>I Anhang A Suchstrategien .....</b>	<b>I.19</b>
<b>I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>I.20</b>

## I Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Upadacitinib .....	I.5
Tabelle 3: Upadacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.8
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Upadacitinib .....	I.9
Tabelle 5: Upadacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.17

## I Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
i. v.	intravenös
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
s. c.	subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch

## 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.

## I 2 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 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: 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. Da für keine der beiden vom G-BA benannten Fragestellungen verwertbare Daten vorliegen, erfolgt die Bewertung nachfolgend in einem gemeinsamen Berichtsteil.

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. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

### I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Upadacitinib (Stand zum 08.07.2022)
- bibliografische Recherche zu Upadacitinib (letzte Suche am 02.06.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Upadacitinib (letzte Suche am 02.06.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Upadacitinib (letzte Suche am 02.06.2022)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 02.06.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 02.06.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 02.06.2022)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Upadacitinib (letzte Suche am 13.09.2022), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde in Übereinstimmung mit dem pU keine Studie zum direkten Vergleich von Upadacitinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

Mangels direkt vergleichender Studien legt der pU einen adjustierten indirekten Vergleich auf Basis von RCTs über den Brückenkomparator Placebo vor. Er identifiziert für den indirekten Vergleich aufseiten der Intervention die Studien M14-234 [1] (im folgenden U-ACHIEVE genannt) und M14-675 [1] (im folgenden U-ACCOMPLISH genannt) und auf der Vergleichsseite die Studie UNIFI [2].

Der vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich eignet sich nicht für die Nutzenbewertung von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies wird nachfolgend erläutert.

#### **Vom pU vorgelegte Evidenz**

##### ***Studien auf der Seite der Intervention***

###### *Studie U-ACHIEVE*

Bei der Studie U-ACHIEVE handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von Upadacitinib mit Placebo, welche in eine Induktionsphase (Substudie 1 und 2)

und Erhaltungsphase (Substudie 3) eingeteilt ist. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa, welche auf eine konventionelle oder biologische Therapie nicht oder nicht adäquat ansprachen oder eine entsprechende Intoleranz aufwiesen. In der Substudie 1 (Induktionsphase) wurden die Patientinnen und Patienten zur Behandlung in 5 Behandlungsarmen randomisiert zugeteilt – 4 Dosierungen von Upadacitinib (7,5 mg, 15 mg, 30 mg und 45 mg) und Placebo, jeweils über 8 Wochen. In der Substudie 2 (Induktionsphase) wurden Upadacitinib in der Dosierung von 45 mg und Placebo über 8 Wochen verabreicht. Patientinnen und Patienten, welche innerhalb von 8 Wochen unter Upadacitinib oder Placebo kein klinisches Ansprechen zeigten, konnten weitere 8 Wochen mit Upadacitinib behandelt werden bzw. konnten von Placebo zu einer 8-wöchigen Therapie mit Upadacitinib wechseln.

Die Substudie 3 (Erhaltungsphase) teilt sich in 4 Kohorten. Für die vom pU vorgelegten Analysen ist die Kohorte 1 relevant. Eingeschlossen wurden hierbei Patientinnen und Patienten mit einem klinischen Ansprechen auf die 8-wöchige Induktionsbehandlung mit Upadacitinib in den Dosierungen 15 mg, 30 mg und 45 mg der Substudie 1 bzw. in der Dosierung 45 mg der Substudie 2. Patientinnen und Patienten die in der Substudie 2 (Induktionsphase) nach initialen 8 Wochen Placebo und anschließenden 8 Wochen 45 mg Upadacitinib ein klinisches Ansprechen zeigten, wurden ebenfalls in die Kohorte 1 der Substudie 3 eingeschlossen. Diese Patientinnen und Patienten wurden zur Behandlung mit verschiedenen Upadacitinib Dosierungen (15 mg, 30 mg) bzw. Placebo randomisiert zugeteilt und erhielten die Erhaltungstherapie über 52 Wochen. Patientinnen und Patienten mit einem klinischen Ansprechen nach einer Induktionsphase von 16 Wochen Behandlung mit Upadacitinib wurden nicht in die Kohorte 1 (Erhaltungsphase) eingeschlossen.

#### *Studie U-ACCOMPLISH*

Die Induktionsstudie U-ACCOMPLISH vergleicht Upadacitinib in der Dosierung 45 mg mit Placebo und hat ein analoges Design zur Substudie 2 (Induktionsphase) der Studie U-ACHIEVE. Auch hier konnten Patientinnen und Patienten, welche nach 8 Wochen unter Upadacitinib oder Placebo kein klinisches Ansprechen zeigten, weitere 8 Wochen behandelt werden bzw. nach Placebo zu einer 8-wöchigen Behandlung mit Upadacitinib wechseln. Patientinnen und Patienten mit klinischem Ansprechen nach 8 Wochen unter 45 mg Upadacitinib aus der Studie U-ACCOMPLISH wurden ebenfalls in Kohorte 1 der Substudie 3 (Erhaltungsphase) der Studie U-ACHIEVE eingeschlossen.

Gemäß Fachinformation [3] beträgt die zugelassene Dosierung für Upadacitinib in der Induktionsphase 45 mg 1-mal täglich. In der Erhaltungsphase sind Dosierungen von 15 mg und 30 mg 1-mal täglich in Abhängigkeit von individuellen Faktoren wie Krankheitslast, Ansprechen in der Induktionsphase oder Alter zugelassen. Für den indirekten Vergleich zieht der pU für die Induktionsphase die Behandlungsarme mit 45 mg Upadacitinib und für die Erhaltungsphase mit 15 mg und 30 mg Upadacitinib heran.

### ***Studie auf Seite der Vergleichstherapie***

#### *Studie UNIFI*

Bei der Studie UNIFI handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von Ustekinumab mit Placebo. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa, welche auf eine konventionelle oder biologische Therapie nicht oder nicht adäquat ansprachen oder eine entsprechende Intoleranz aufwiesen. Die Studie teilt sich in eine 8-wöchige Induktionsphase (Patientinnen und Patienten ohne Ansprechen nach 8 Wochen konnten noch 8 Wochen weiterbehandelt werden) und eine 44-wöchige Erhaltungsphase. In der Induktionsphase wurden die Patientinnen und Patienten in 3 Behandlungsarme randomisiert zugeteilt – 2 Ustekinumab-Dosierungen (1-malig 130 mg intravenös [i. v.] oder 1-malig gewichtsadaptiert ~ 6 mg/kg Körpergewicht i. v.) und Placebo. Für seine Analysen der Induktionsphase legt der pU in Modul 4 A nur Ergebnisse zu der gewichtsadaptierten Dosierung ~ 6 mg/kg Körpergewicht vor.

Patientinnen und Patienten mit einem klinischen Ansprechen unter Ustekinumab wurden in der Erhaltungsphase zur Behandlung mit 2 verschiedenen Ustekinumab-Dosierungen (90 mg subkutan [s. c.] alle 12 Wochen, 90 mg s. c. alle 8 Wochen) bzw. Placebo randomisiert zugeteilt.

Gemäß Fachinformation [4,5] wird die Behandlung mit Ustekinumab mit einer auf dem Körpergewicht basierenden intravenösen Einzeldosis von ~ 6 mg/kg Körpergewicht induziert. 8 Wochen nach der intravenösen Dosis soll subkutan 90 mg Ustekinumab alle 12 Wochen verabreicht werden. Patientinnen und Patienten, die bei einer Dosierung alle 12 Wochen ihr Ansprechen verlieren, können von einer Erhöhung der Dosierungsfrequenz auf alle 8 Wochen profitieren. Basierend auf der klinischen Beurteilung können diese Patientinnen und Patienten anschließend alle 8 oder alle 12 Wochen die nächste Dosis erhalten.

Sowohl in der Studie U-ACHIEVE als auch in der Studie UNIFI wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem klinischen Ansprechen in der Induktionsphase in die Erhaltungsphase eingeschlossen und weiterbeobachtet. Somit liegen in diesen Studien nicht für alle Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet Daten über die gesamte Studiendauer vor.

#### ***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 (siehe Tabelle 4). 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). 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.

### ***Fehlende Ähnlichkeit der Studien U-ACCOMPLISH / U-ACHIEVE und UNIFI***

Eine zentrale Voraussetzung für die Berücksichtigung von Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich ist die Überprüfung der Ähnlichkeit [6-8]. Die Ähnlichkeitsannahme besagt, dass die betrachteten Studien bezüglich möglicher Effektmodifikatoren über alle Interventionen hinweg vergleichbar sind. Dabei sind potenzielle Effektmodifikatoren (z. B. Patientencharakteristika, Studiencharakteristika, Interventionscharakteristika) sowie auch methodische Faktoren (z. B. Endpunktcharakteristika) zu berücksichtigen [9].

Ungeachtet einer detaillierten Prüfung der Ähnlichkeit der Studien, lässt sich beispielsweise beim Vergleich der Krankheitsschwere der Studienpopulationen anhand der vorliegenden Daten keine hinreichende Ähnlichkeit ableiten. Die Krankheitsschwere ist in den vorliegenden Studien durch den Mayo-Score abgebildet, der die Krankheitsschwere auf einer Skala von 0 bis 12 abbildet. Der pU setzt für die Charakterisierung der Studienpopulation der Studie U-ACHIEVE andere Grenzwerte für den Mayo-Score ein, als für die Charakterisierung der Studie UNIFI benutzt wurden. So zeigten in der Substudie 3 (Erhaltungsphase) der Studie U-ACHIEVE ca. 49 % einen Mayo-Score von  $\leq 9$  und ca. 51 % einen Mayo-Score von  $> 9$ . Zu Baseline der Erhaltungsphase der Studie UNIFI zeigten ca. 87 % einen Mayo-Score von  $\leq 10$  und ca. 13 % einen Mayo-Score von  $> 10$ . Auf Grundlage dieser Verteilungen ist es 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, in die mehr Patientinnen und Patienten mit besonders hoher Krankheitsschwere eingeschlossen wurden, größere Einschränkungen bei der Vor- und Begleittherapie der Colitis ulcerosa mit Immunsuppressiva im Vergleich zu der Studie UNIFI. So waren in der Studie U-ACHIEVE Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, welche innerhalb von 10 Tagen vor Screening Azathioprin oder 6-Mercaptopurin erhielten. Eine Initiierung solcher Behandlungen während der Studie war ebenfalls nicht erlaubt. In der Studie UNIFI hingegen konnten Patientinnen und Patienten, welche Immunsuppressiva wie Azathioprin oder 6-Mercaptopurin bereits  $\geq 12$  Wochen vor Screening und mit einer stabilen Dosis für mindestens 4 Wochen einnahmen, mit der Behandlung fortfahren. So wurden zu Baseline der Erhaltungsphase der Studie UNIFI ca. 27 % der Patientinnen und Patienten mit Immunsuppressiva behandelt, wohingegen in der

Substudie 3 (Erhaltungsphase) der U-ACHIEVE nur 0,4 % der Patientinnen und Patienten eine solche Therapie erhielt.

*Unterschiedliche Ereignisraten in den Brückenkomparatorarmen der vom pU eingeschlossenen Studien*

Das Bestehen relevanter Unterschiede zwischen den Studienpopulationen zeigt sich ebenfalls in den vorgelegten Ergebnissen der jeweiligen Brückenkomparatorarmen. So sind über mehrere Endpunkte hinweg konsistent deutlich höhere Ansprechraten in dem Placeboarm der Studie UNIFI verglichen mit dem Placeboarm der Studie U-ACHIEVE zu beobachten. Beispielsweise erreichten in der Substudie 3 (Erhaltungsphase) der U-ACHIEVE 11 % der Patientinnen und Patienten des Brückenkomparatorarms eine Remission, wohingegen im Placeboarm der Studie UNIFI 24 % der Patientinnen und Patienten eine Remission erreichten.

#### **I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Upadacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für beide Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

## I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Upadacitinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: 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>c, 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>			

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für beide Fragestellungen zusammen einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Danese S, Vermeire S, Zhou W et al. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials. *Lancet* 2022; 399(10341): 2113-2128.  
[https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00581-5](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00581-5).
2. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2019; 381(13): 1201-1214.  
<https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1900750>.
3. AbbVie Deutschland. Fachinformation für RINVOQ 15 mg Retardtabletten, RINVOQ 30 mg Retardtabletten, RINVOQ 45 mg Retardtabletten; Stand: Juli 2022 [online]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022727>.
4. Janssen-Cilag. Fachinformation für STELARA 45 mg Injektionslösung STELARA 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Stand: November 2021 [online]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020726>.
5. Janssen-Cilag. Fachinformation für STELARA 130 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: November 2021 [online]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020726>.
6. Kiefer C, Sturtz S, Bender R. A simulation study to compare different estimation approaches for network meta-analysis and corresponding methods to evaluate the consistency assumption. *BMC Med Res Methodol* 2020; 20(1): 36. <https://dx.doi.org/10.1186/s12874-020-0917-3>.
7. Song F, Loke YK, Walsh T et al. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.b1147>.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
9. Cope S, Zhang J, Saletan S et al. A process for assessing the feasibility of a network meta-analysis: a case study of everolimus in combination with hormonal therapy versus chemotherapy for advanced breast cancer. *BMC Med* 2014; 12: 93.  
<https://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-12-93>.

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### *Suche zu Upadacitinib*

##### *1. ClinicalTrials.gov*

*Anbieter: U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

<b>Suchstrategie</b>
ulcerative colitis AND (upadacitinib OR ABT-494)

##### *2. EU Clinical Trials Register*

*Anbieter: European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
ulcerative colitis AND (upadacitinib* OR ABT-494 OR ABT494 OR (ABT 494))

##### *3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

*Anbieter: World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

<b>Suchstrategie</b>
ulcerative colitis AND (upadacitinib OR ABT-494 OR ABT494 OR ABT 494)

## **I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

*„Die folgenden Angaben wurden der Fachinformation (FI) entnommen.*

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

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

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

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

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

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

*Upadacitinib ist einmal täglich mit oder unabhängig von einer Mahlzeit zu einer beliebigen Uhrzeit einzunehmen. Die Tabletten sind im Ganzen zu schlucken und dürfen nicht geteilt, zerdrückt oder zerkaut werden, damit sichergestellt ist, dass die gesamte Dosis korrekt eingenommen wird.*

*Laborkontrollen sind für absolute Neutrophilenzahl (ANC), absolute Lymphozytenzahl (ALC), Hämoglobin (Hb), Lebertransaminasen und Lipide empfohlen. Eine Unterbrechung der Behandlung kann erforderlich sein, bis die in Tabelle 1 der FI beschriebenen*

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

#### **Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der FI)**

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

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

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

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

*Bei Patienten mit aktiver, schwerwiegender Infektion, einschließlich lokaler Infektionen, darf mit der Behandlung mit Upadacitinib nicht begonnen werden. Bei folgenden Patienten sollte Upadacitinib nur nach Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden: bei Patienten mit chronischen oder wiederkehrenden Infektionen, bei Patienten mit Exposition gegenüber Tuberkulose, bei Patienten mit einer schweren oder opportunistischen Infektion in der Anamnese, bei Patienten, die in Gebieten mit endemischer Tuberkulose oder endemischen Mykosen gelebt oder solche Gebiete bereist haben, oder bei Patienten mit Grunderkrankungen, aufgrund derer sie anfällig für Infektionen sind. Vor Therapiebeginn mit Upadacitinib ist ein Tuberkulose (TB)-Screening durchzuführen. Upadacitinib darf nicht bei Patienten mit aktiver TB angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3 der FI). Bei Patienten mit unbehandelter latenter TB oder bei Patienten mit Risikofaktoren für eine TB-Infektion ist vor Einleitung der Behandlung mit Upadacitinib eine Anti-TB-Therapie in*

*Erwägung zu ziehen. Die Patienten müssen auf die Entwicklung von Anzeichen und Symptomen einer TB überwacht werden; dies gilt auch für Patienten mit negativem Befund auf eine latente TB-Infektion vor Therapiebeginn.*

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

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

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

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

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

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

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

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

***Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der FI)***

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

## **Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

## II Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>II Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>II.4</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation ..</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU.....	II.9
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.11
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.11
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung.....	II.12
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) .....</b>	<b>II.13</b>
<b>II 2.1 Behandlungsdauer.....</b>	<b>II.13</b>
<b>II 2.2 Verbrauch .....</b>	<b>II.14</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....</b>	<b>II.14</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.14</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten .....</b>	<b>II.15</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung.....</b>	<b>II.16</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile.....</b>	<b>II.19</b>
<b>II 3 Literatur .....</b>	<b>II.20</b>

## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.12
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	II.16

## II Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung).....	II.7

## II Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
i. v.	intravenös
JAK	Januskinase
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
pU	pharmazeutischer Unternehmer
s. c.	subkutan
TNF	Tumornekrosefaktor

## **II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

### **II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Die Colitis ulcerosa stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Upadacitinib [1] als erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in:

- Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation aufweisen (Fragestellung 1)
- Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum [Tumornekrosefaktor(TNF)- $\alpha$ -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor] unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen (Fragestellung 2).

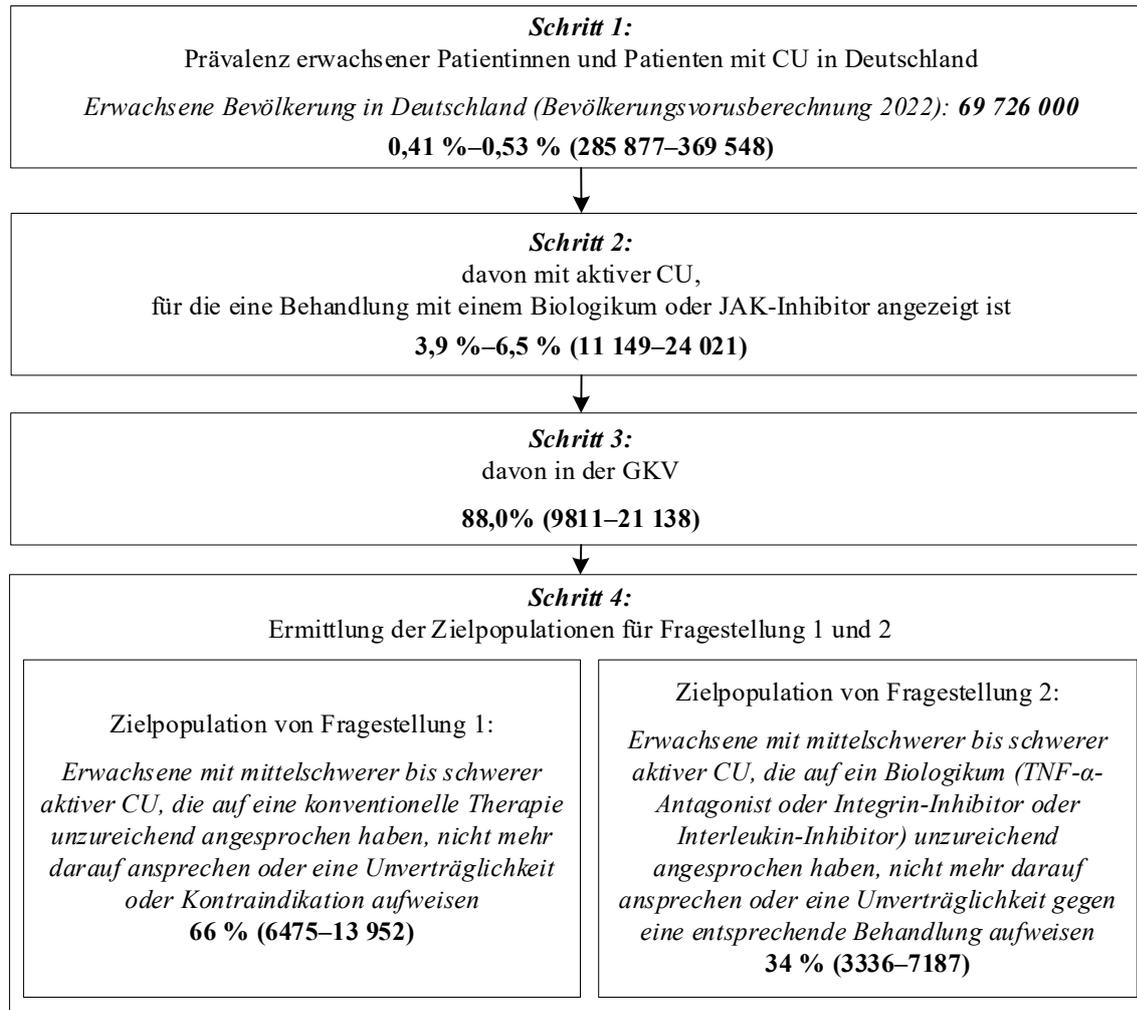
### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

Laut pU ist die Colitis ulcerosa eine heterogene und multifaktorielle Erkrankung, deren Krankheitsbild mit verschiedensten klinischen Manifestationen eine Herausforderung für eine frühzeitige Diagnosestellung und adäquate Behandlung darstellt. Die im Krankheitsverlauf zunehmende Symptomatik und ausgeprägte physische, aber auch psychische Belastungen, kombiniert mit einer verminderten Lebensqualität führen nach Angaben des pU zu einem hohen therapeutischen Bedarf in dieser Indikation, der durch die bisher verfügbaren Behandlungsoptionen nur unzureichend gedeckt werde.

### **II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

#### **II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl der Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

CU: Colitis ulcerosa; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; JAK: Januskinase; TNF: Tumornekrosefaktor

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

### Schritt 1: Prävalenz erwachsener Patientinnen und Patienten mit Colitis ulcerosa

Der pU verwendet für die Anteilsermittlung der Patientinnen und Patienten mit Colitis ulcerosa die bereits in der Nutzenbewertung zu Filgotinib aus dem Jahr 2021 im selben Anwendungsgebiet [2,3] herangezogenen und dort beschriebenen Publikationen mit Analysen von GKV-Routinedaten von Hein et al. (2014) [4] mit einer 1-Jahres-Periodenprävalenz von 0,41 % und von Müller et al. (2021) [5] mit einer Punktprävalenz von 0,53 %.

Der pU ermittelt die vom Statistischen Bundesamt zum Stichtag 31.12.2022 in der Variante G2-L2-W2 vorausberechnete, erwachsene Bevölkerung in Deutschland von 69 726 000 Einwohnern [6]. Anschließend multipliziert er diese mit den zuvor ermittelten Prävalenzraten und berechnet so eine Spanne von 285 877 bis 369 548 prävalenten erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Colitis ulcerosa in Deutschland.

## **Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit aktiver Colitis ulcerosa, für die eine Therapie mit einem Biologikum oder JAK-Inhibitor angezeigt ist**

Um die Zielpopulation auf diejenigen Patientinnen und Patienten einzuschränken, für die Upadacitinib infrage kommt, operationalisiert der pU mittelschwere bis schwere aktive Colitis ulcerosa über eine bereits erfolgte Therapie mit einem Biologikum oder einem Januskinase(JAK)-Inhibitor.

Wie in Schritt 1 verwendet der pU auch in diesem Schritt die in der Nutzenbewertung zu Filgotinib aus dem Jahr 2021 im selben Anwendungsgebiet [2,3] herangezogenen und dort beschriebenen Quellen.

Als Untergrenze dient dem pU die Angabe aus dem Arzneimittelreport 2016 der Barmer GEK [7]. Darin wird beschrieben, dass ein Anteil von 3,9 % der dort einbezogenen an Colitis ulcerosa erkrankten Patientinnen und Patienten aus der Studienpopulation im Alter von  $\geq 20$  Jahren eine Biologika-Therapie erhielten. Für die Obergrenze verwendet der pU die herangezogene Analyse von Müller et al. [5]. Daraus ist zu entnehmen, dass ein Anteil von 6,5 % der ambulant und stationär behandelten Patientinnen und Patienten eine Therapie mit den Biologika Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Vedolizumab oder dem JAK-Inhibitor Tofacitinib erhalten hatten.

Der pU multipliziert diese Anteilswerte mit den in Schritt 1 ermittelten Patientenzahlen und berechnet so eine Spanne von 11 149 bis 24 021 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver Colitis Ulcerosa, für die eine Behandlung mit einem Biologikum oder JAK-Inhibitor angezeigt ist.

## **Schritt 3: Patientinnen und Patienten aus Schritt 2 in der GKV**

Der pU ermittelt einen Anteil GKV-Versicherter an der Gesamtbevölkerung in Deutschland [6,8] in Höhe von 88 %. Angewendet auf die berechnete Patientenzahl aus Schritt 2 ermittelt er somit für die GKV eine Spanne von 9811 bis 21 138 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Colitis ulcerosa, für die eine Behandlung mit einem Biologikum oder JAK-Inhibitor angezeigt ist.

## **Schritt 4: Ermittlung der GKV-Zielpopulationen für Fragestellung 1 und 2**

Zur Ermittlung der GKV-Zielpopulationen für Fragestellung 1 und 2 zieht der pU die im vorherigen Schritt ermittelte Anzahl von Patientinnen und Patienten, die mit Biologika oder dem JAK-Inhibitor Tofacitinib behandelt werden, heran und teilt diese gemäß Vortherapie auf die jeweiligen Fragestellungen auf. Einerseits auf Patientinnen und Patienten, die zuvor noch nicht mit Biologika oder dem JAK-Inhibitor Tofacitinib behandelt wurden (Fragestellung 1) und andererseits auf jene, die bereits therapiefähig gegenüber mindestens 1 weiteren Option (Biologika oder dem JAK-Inhibitor Tofacitinib) sind (Fragestellung 2).

Für die Einteilung zieht der pU Anteile aus dem erstmalig in dem Verfahren zu Tofacitinib im selben Anwendungsgebiet aus dem Jahr 2018 [9,10] in Auftrag gegebene GKV-

Routinedatenanalyse heran. Berücksichtigt wurden dabei alle im Betrachtungsjahr mit Biologikum behandelten Patientinnen und Patienten. Der Anteil jener mit erstmaliger Behandlung mit einem Biologikum wurde für die Bestimmung der Zielpopulation für Fragestellung 1 (66 %) und der Anteil jener, die vorher mit mindestens 1 anderen Biologikum behandelt wurden, als Anteil für Fragestellung 2 (34 %) bestimmt.

Der pU überträgt die Anteilswerte auf die Spanne der Patientenzahl aus Schritt 3 und berechnet somit eine Spanne von:

- 6475 bis 13 952 Patientinnen und Patienten für Fragestellung 1 und
- 3336 bis 7187 Patientinnen und Patienten für Fragestellung 2.

### **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten für die GKV-Zielpopulation ist insgesamt mit Unsicherheit behaftet. Zudem ist sie bei beiden Fragestellungen in den Untergrenzen tendenziell überschätzt. Die Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden erläutert.

#### ***Zu Schritt 1: Prävalenz erwachsener Patientinnen und Patienten mit aktiver Colitis ulcerosa***

Der Publikation von Hein et al. [4] ist ein 95 %-Konfidenzintervall der berechneten 1-Jahres-Periodenprävalenz der Colitis ulcerosa von 389 bis 436 Fällen pro 100 000 Versicherten (entsprechend 0,39 % bis 0,44 %) zu entnehmen. Unter Berücksichtigung dessen ist die Untergrenze (0,41 %) tendenziell überschätzt. Bei der vom pU für die Obergrenze verwendeten Routinedatenanalyse von Müller et al. (2021) [5] fehlen Angaben zur Größe und Altersstruktur der Grundgesamtheit, da hier nur ein Abstract vorliegt. Die Obergrenze der Prävalenzangabe (0,53 %) ist somit mit Unsicherheit behaftet.

#### ***Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten aus Schritt 1, für die eine Therapie mit einem Biologikum oder JAK-Inhibitor angezeigt ist***

Es bestehen Unsicherheiten in Bezug auf die vom pU herangezogenen Quellen. Die Analyse der Barmer GEK [7] schließt beispielsweise nur Versicherte im Alter von  $\geq 20$  Jahren ein. Auch wird bei dem Wirkstoff Vedolizumab kein zugehöriger Operationen-und-Prozedurenschlüssel(OPS)-Code als Aufgreifkriterium verwendet, vermutlich, weil der Wirkstoff erst seit 2016 einen OPS-Code zugewiesen bekommen hat. Auf die Unsicherheiten bezüglich der Routinedatenanalyse von Müller et al. [5] wurde bereits in der Bewertung zu Schritt 1 eingegangen.

Insgesamt ist die in diesem Schritt ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Unsicherheit behaftet.

#### ***Zu Schritt 4: Ermittlung der GKV-Zielpopulationen für Fragestellung 1 und 2***

Die aus dem Dossier im Verfahren zu Tofacitinib herangezogenen Anteilswerte aus einer vom damaligen pU in Auftrag gegebenen GKV-Routinedatenanalyse (66 % für Fragestellung 1 und 34 % für Fragestellung 2) berücksichtigen ausschließlich Patientinnen und Patienten, die im Betrachtungsjahr ein Biologikum erhalten haben (sowohl erstmalig als auch als Wechsler). Aufgrund dieser Operationalisierung bleiben diejenigen Patientinnen und Patienten für die Fragestellung 1 unberücksichtigt, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, jedoch (noch) nicht auf Biologikum umgestellt wurden.

Die für diesen Schritt herangezogenen Anteilswerte und folglich die daraus berechneten Anzahlen der Patientinnen und Patienten für die Fragestellungen 1 und 2 sind mit Unsicherheit behaftet.

#### ***Einordnung in bisherige Verfahren***

Im gleichen Anwendungsgebiet liegen bislang 3 Verfahren vor: Tofacitinib aus dem Jahr 2018 [9,10] sowie Filgotinib und Ozanimod aus dem Jahr 2022 [2,3,11,12]. In der Nutzenbewertung zu Tofacitinib wurde die Anzahl von 3542 bis 16 485 Patientinnen und Patienten für Fragestellung 1 sowie 1824 bis 8492 Patientinnen und Patienten für Fragestellung 2 in der GKV-Zielpopulation insgesamt als unsicher bewertet [9,10,13-15]. Die im zugehörigen Beschluss gefassten Patientenzahlen (Fragestellung 1: ca. 3500 bis 16 500 Patientinnen und Patienten; Fragestellung 2: ca. 1800 bis 8500 Patientinnen und Patienten) [13] wurden in den Beschlüssen der darauffolgenden Verfahren zu Filgotinib und Ozanimod [14,15] ebenfalls herangezogen.

Somit erfolgt die Einordnung der Patientenzahlen im vorliegenden Verfahren in Bezug auf die Patientenzahlen aus dem 1. Verfahren zu Tofacitinib aus dem Jahr 2018. Im Vergleich liegt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sowohl für Fragestellung 1 (6475 bis 13 592 Patientinnen und Patienten) als auch für Fragestellung 2 (3336 bis 7187 Patientinnen und Patienten) innerhalb der entsprechenden Spanne der Patientenzahlen zu Tofacitinib.

Die Abweichungen der Patientenzahlen liegen im Vergleich zu dem vorliegenden Verfahren im Wesentlichen in folgenden Aspekten begründet:

- 1) höhere Untergrenze bei der Prävalenzrate erwachsener Patientinnen und Patienten mit Colitis ulcerosa (Schritt 1) (0,41 % vs. 0,23 % in der Bewertung zu Tofacitinib [10])
- 2) niedrigere Obergrenze bei dem Anteil der Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit einem Biologikum oder JAK-Inhibitor angezeigt ist (Schritt 2) (6,5 % vs. 8,35 % in der Bewertung zu Tofacitinib [10])

Im Vergleich zur Nutzenbewertung zu Tofacitinib [10] ergeben sich unter Berücksichtigung einer höheren Untergrenze der Prävalenzrate in Schritt 1 in Höhe von 0,39 % (siehe Bewertung

zu Schritt 1) höhere Patientenzahlen für die Untergrenzen beider Fragestellungen (ca. 6200 Betroffene für Fragestellung 1 und ca. 3200 Betroffene für Fragestellung 2) [13].

### **II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Fragestellungen keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

### **II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU bestimmt auf Grundlage der im Arzneimittelreport 2016 der Barmer GEK [7] berichteten Prävalenzraten der Colitis ulcerosa für die Jahre 2008 (304/100 000 Versicherte) und 2010 (327/100 000 Versicherte) eine durchschnittliche jährliche Steigerungsrate von 3,8 %. Die auf dieser Basis prognostizierten Prävalenzraten multipliziert er jeweils mit der vom Statistischen Bundesamt vorausgerechneten erwachsenen Bevölkerung in Deutschland für die Jahre 2022 bis 2027 (Stichtag 31.12.2022 in der Variante G2-L2-W2) [6] und berechnet so jährlich steigende Prävalenzen für die Colitis ulcerosa.

Für die Entwicklung der Inzidenz geht der pU von einer gleichbleibenden Rate von 0,004 % [16,17] aus und berechnet ebenfalls auf Grundlage der Daten des Statistischen Bundesamtes [6] relativ gleichbleibende Fallzahlen von Neuerkrankungen bis zum Jahr 2027.

### II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Upadacitinib	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einer konventionellen Therapie oder einem Biologikum <sup>b</sup> unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 1 und 2) Davon diejenigen, die auf	9811–21 138	Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten für die GKV-Zielpopulation ist insgesamt mit Unsicherheit behaftet. Zudem ist sie bei beiden Fragestellungen aufgrund der potenziellen Überschätzung der Untergrenze der Prävalenz aus Schritt 1 in den Untergrenzen tendenziell überschätzt.
	eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation aufweisen (Fragestellung 1)	6475–13 952	
	ein Biologikum <sup>b</sup> unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen (Fragestellung 2)	3336–7187	
<p>a. Angaben des pU  b. Der G-BA benennt als Biologikum: TNF-<math>\alpha</math>-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor.  CU: Colitis ulcerosa; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNF: Tumornekrosefaktor</p>			

## II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien für Upadacitinib benannt:

- Fragestellung 1: Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation aufweisen:
  - ein TNF- $\alpha$ -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder
  - Vedolizumab oder
  - Ustekinumab
- Fragestellung 2: Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- $\alpha$ -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen:
  - ein Wechsel der Therapie auf
    - Vedolizumab oder
    - Tofacitinib oder
    - Ustekinumab oder
    - einen TNF- $\alpha$ -Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab),  
jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n).

Zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch und zu den Kosten von Upadacitinib und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie macht der pU jeweils ausschließlich Angaben für eine Erhaltungstherapie. Dies ist nachvollziehbar.

Zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch und zu den Kosten von Vedolizumab macht der pU Angaben für eine gemäß der Fachinformation [18] in der Erhaltungstherapie mögliche intravenöse (i. v.) und subkutane (s. c.) Verabreichung. Zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch und zu den Kosten von Infliximab macht der pU lediglich Angaben für eine i. v. Gabe, obwohl gemäß Fachinformation [19] eine s. c. Verabreichung ebenfalls möglich ist. Hierdurch ergeben sich abweichende Kosten.

### II 2.1 Behandlungsdauer

Da in den Fachinformationen [1,18,20-23] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

## II 2.2 Verbrauch

Die Verbräuche von Infliximab (i. v.) und Golimumab richten sich gemäß den Fachinformationen [21,22] nach dem Körpergewicht der Patientinnen und Patienten. Zur Berechnung des Verbrauches von Infliximab (i. v.) legt der pU das durchschnittliche Körpergewicht von Erwachsenen von 77 kg gemäß Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [24] zugrunde. Dies ist nachvollziehbar.

Für Tofacitinib beträgt die empfohlene Dosis gemäß Fachinformation [25] für die Erhaltungstherapie 2-mal täglich 5 mg, welche der pU als Untergrenze ansetzt. Als Obergrenze setzt der pU die Dosis von 2-mal täglich 10 mg an. Diese höhere Dosis kann für die Erhaltungstherapie gemäß Fachinformation [25] jedoch nur bei Patientinnen und Patienten ohne erhöhtes Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse in Betracht gezogen werden, wenn das Ansprechen auf 2-mal täglich 5 mg Tofacitinib nachlässt und die Patientin bzw. der Patient auf andere Behandlungsoptionen für Colitis ulcerosa, z. B. eine Therapie mit TNF-Inhibitoren, nicht angesprochen hat. Darüber hinaus sollte eine Erhaltungstherapie mit 2-mal täglich 10 mg Tofacitinib gemäß Fachinformation so kurz wie möglich gehalten werden, denn es sollte die niedrigste wirksame Dosis für den Erhalt des Ansprechens gewählt werden.

Für die i. v. Gabe von Vedolizumab ist neben der vom pU angegebenen, möglichen höheren Dosisfrequenz von 300 mg alle 4 Wochen gemäß Fachinformation [18] auch eine niedrigere Frequenz von 300 mg alle 8 Wochen möglich, die der pU nicht angibt.

## II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Upadacitinib und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.08.2022 wieder.

Die vom pU für Adalimumab und Infliximab (i. v.) angegebenen Arzneimittelkosten sind wegen der nicht berücksichtigten Rabatte auf Basis des Festbetrags überschätzt.

## II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Upadacitinib fallen gemäß Fachinformation für das auch während einer Therapie durchzuführende Screening auf eine virale Hepatitis und die Überwachung einer möglichen Reaktivierung Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

Für die i. v. Gaben von Infliximab [22] und Vedolizumab [18] setzt der pU jeweils Kosten für eine Zusatzpauschale für die ambulante Beobachtung und Betreuung in einer Dauer von  $\geq 2$  Stunden (Ziffer 01510 gemäß des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs [EBM]) an. Dies ist gemäß den Angaben in den Fachinformationen nachvollziehbar und plausibel.

Für Upadacitinib, Adalimumab, Golimumab, Infliximab und Tofacitinib müssen Patientinnen und Patienten gemäß den Fachinformationen [20-22,25] im Hinblick auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose engmaschig überwacht werden. Diese werden vom pU nicht berücksichtigt.

Für Ustekinumab [23] fallen gemäß Fachinformation regelmäßige Hautkrebsuntersuchungen (EBM-Ziffer 01745) an, die der pU nicht berücksichtigt.

Für die i. v. Gaben von Infliximab und Vedolizumab setzt der pU korrekt Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern jeweils pro Gabe gemäß Hilfstaxe an.

## **II 2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU ermittelt für Upadacitinib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 15 057,14 € bis 19 220,74 €. Sie bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten. Die Jahrestherapiekosten befinden sich trotz nicht veranschlagter Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in einer plausiblen Größenordnung.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

Die Jahrestherapiekosten von Adalimumab beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Diese sind wegen der nicht berücksichtigten Rabatte auf Basis des Festbetrags überschätzt. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

Die Jahrestherapiekosten von Golimumab beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Diese sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

Die Jahrestherapiekosten von Infliximab beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten sind wegen der nicht berücksichtigten Rabatte auf Basis des Festbetrags überschätzt. Auch auf Basis der ebenfalls möglichen s. c. Gabe ergeben sich abweichend niedrigere Arzneimittelkosten. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

Die Jahrestherapiekosten von Ustekinumab beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind vermutlich auf Basis eines Übertragungsfehlers unterschätzt. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind dennoch in ihrer Größenordnung plausibel.

Die Jahrestherapiekosten von Vedolizumab beinhalten in der Untergrenze ausschließlich Arzneimittelkosten und in der Obergrenze Arzneimittelkosten sowie Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Jahrestherapiekosten sind plausibel.

Die Jahrestherapiekosten von Tofacitinib beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Diese sind wegen der zu hoch angesetzten Obergrenze beim Verbrauch (siehe Abschnitt II 2.2) in der oberen Grenze überschätzt. Weiterhin fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

## II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>						
Upadacitinib	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einer konventionellen Therapie oder einem Biologikum <sup>b</sup> unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 1 und 2)	15 057,14– 19 220,74	0	0	15 057,14– 19 220,74	Die Jahrestherapiekosten sind trotz nicht veranschlagter Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in einer plausiblen Größenordnung.
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>						
Adalimumab	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einer konventionellen Therapie oder einem Biologikum <sup>b</sup> unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 1 und 2)	12 429,69– 24 811,76	0	0	12 429,69– 24 811,76	Die Arzneimittelkosten sind wegen der nicht berücksichtigten Rabatte auf Basis des Festbetrags überschätzt. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
Golimumab	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einer konventionellen Therapie oder einem Biologikum <sup>b</sup> unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 1 und 2)	11 284,65– 20 837,44	0	0	11 284,65– 20 837,44	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Infliximab	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einer konventionellen Therapie oder einem Biologikum <sup>b</sup> unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 1 und 2)	18 141,55	0	785,92	18 927,47	Die Arzneimittelkosten sind wegen der nicht berücksichtigten Rabatte auf Basis des Festbetrags überschätzt. Auch auf Basis der ebenfalls möglichen s. c. Gabe ergeben sich abweichend niedrigere Arzneimittelkosten. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Ustekinumab		21 432,83– 32 398,47	0	0	22 089,83– 33 391,61	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind vermutlich auf Basis eines Übertragungsfehlers unterschätzt. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind dennoch in ihrer Größenordnung plausibel.
Vedolizumab		15 468,08 <sup>c</sup> – 31 059,73 <sup>d</sup>	0	1571,83 <sup>c</sup>	15 468,08– 32 631,56	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Tofacitinib	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem Biologikum <sup>b</sup> unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 2)	12 566,75– 24 909,61	0	0	12 566,75– 24 909,61	Die Arzneimittelkosten sind wegen der zu hoch angesetzten Obergrenze beim Verbrauch in der oberen Grenze überschätzt. Weiterhin fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<p>a. Angaben des pU  b. Der G-BA benennt als Biologikum: TNF-<math>\alpha</math>-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor.  c. bei subkutaner Gabe gemäß Fachinformation [18]  d. bei intravenöser Gabe gemäß Fachinformation [18]  CU: Colitis ulcerosa; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNF: Tumornekrosefaktor</p>						

## **II 2.7 Versorgungsanteile**

Der pU weist darauf hin, dass eine umfassende quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile von Upadacitinib sowie eine Beurteilung zu deren Entwicklung nur schwer vorherzusagen seien, da hierbei vielfältige Einflussfaktoren berücksichtigt werden müssten. Mangels belastbarer Daten kann laut pU eine Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile und deren Einfluss auf die gesamten Jahrestherapiekosten für die GKV derzeit nicht erfolgen.

### II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. AbbVie Deutschland. Fachinformation für RINVOQ 15 mg Retardtabletten, RINVOQ 30 mg Retardtabletten, RINVOQ 45 mg Retardtabletten Stand: Monat [online]. 2022 [Zugriff: 03.06.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022727>.
2. Galapagos Biopharma Germany. Filgotinib (Jyseleca); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 04.03.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/766/#dossier>.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Filgotinib (Colitis ulcerosa); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 01.03.2022]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a21-155\\_filgotinib\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-155_filgotinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
4. Hein R, Koster I, Bollschweiler E et al. 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): 1325-1335. <https://dx.doi.org/10.3109/00365521.2014.962605>.
5. Müller S, Khalid M, Patel H et al. P662 A retrospective claims analysis on the prevalence and incidence of ulcerative colitis in Germany and the frequency of advanced therapy use. *Journal of Crohn's and Colitis* 2021; 15(Supplement\_1): S587–S588.
6. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung (G2/L2/W2) - Geschlecht, Altersjahre - Stand: 21. Januar [online]. 2022 [Zugriff: 20.12.2021]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/bevoelkerung-altersgruppen-deutschland.html>.
7. Grandt D, Schubert I. Arzneimittelreport 2016, Analysen zur Arzneimitteltherapie und Arzneimitteltherapiesicherheit, Band 39. Stand: 01. Januar 2016. 2016.
8. Bundesgesundheitsministerium. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln, Stand: Juli 2021 [online]. 2021 [Zugriff: 20.12.2021]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2021Bund\\_Juli\\_2021.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Juli_2021.pdf).
9. Pfizer Pharma. Tofacitinib (XELJANZ): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2018 [Zugriff: 16.01.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/380/#dossier>.

10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tofacitinib (Colitis ulcerosa); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2018 [Zugriff: 10.12.2018]. URL: [https://www.iqwig.de/download/A18-52\\_Tofacitinib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A18-52_Tofacitinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).
11. Bristol-Myers Squibb. Ozanimod (Zeposia); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 25.03.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/774/#dossier>.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ozanimod (Colitis ulcerosa); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 22.03.2022]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a21-166\\_ozanimod\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-166_ozanimod_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tofacitinib (neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa) [online]. 2019 [Zugriff: 27.09.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3678/2019-02-21\\_AM-RL-XII\\_Tofacitinib\\_D-374\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3678/2019-02-21_AM-RL-XII_Tofacitinib_D-374_BAnz.pdf).
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Filgotinib (neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa). Vom 19. Mai 2022 [online]. 2022 [Zugriff: 08.06.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5432/2022-05-19\\_AM-RL-XII\\_Filgotinib\\_D-743.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5432/2022-05-19_AM-RL-XII_Filgotinib_D-743.pdf).
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) [online]. 2022 [Zugriff: 27.09.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5463/2022-06-16\\_AM-RL-XII\\_Ozanimod\\_D-769\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5463/2022-06-16_AM-RL-XII_Ozanimod_D-769_BAnz.pdf).
16. Ott C, Obermeier F, Thieler S 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): 917-923. <https://dx.doi.org/10.1097/MEG.0b013e3282f97b33>.
17. Stallmach A, Häuser W, L'Hoest H et al. Die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa: Herausforderungen an die Versorgung. Stand: 2012 [online]. 2012 [Zugriff: 08.06.2022]. URL: <https://www.barmer.de/blob/71456/1f5b78999d9b260f1b2a6ccbc4518170/data/die-chronisch-entzuendlichen-darmerkrankungen-morbus-crohn-und-colitus-ulcerosa.pdf>.

18. Takeda Pharma. Fachinformation für ENTYVIO 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: März [online]. 2021 [Zugriff: 17.05.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020200>.
19. Celltrion Healthcare. Remsima 120 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Remsima 120 mg Injektionslösung im Fertigpen [online]. 2022 [Zugriff: 23.09.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
20. AbbVie Deutschland. Fachinformation für Humira 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Stand: April 2021 [online]. 2021 [Zugriff: 09.12.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021936>.
21. Janssen Biologics. Fachinformation für Simponi 50 mg Injektionslösung in vorgefülltem Injektor/Fertigspritze, Stand: Oktober [online]. 2020 [Zugriff: 17.05.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021192>.
22. Janssen Biologics. Fachinformation REMICADE 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: Februar [online]. 2022 [Zugriff: 17.05.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/007371>.
23. Janssen-Cilag International. Fachinformation für STELARA 45 mg Injektionslösung STELARA 45 mg/-90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Stand: November [online]. 2021 [Zugriff: 17.05.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020726>.
24. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=4](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4).
25. Pfizer Europe. Fachinformation für XELJANZ 5 mg/10 mg Filmtabletten, Stand: Juni [online]. 2022 [Zugriff: 17.05.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/016033>.