

# Upadacitinib (Morbus Crohn)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V



**DOSSIERBEWERTUNG**

Projekt: A23-38

Version: 1.0

Stand: 27.07.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1604

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Upadacitinib (Morbus Crohn) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

28.04.2023

## **Interne Projektnummer**

A23-38

## **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**

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Birgit Kaltz.

Das IQWiG dankt der Betroffenen für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch über Krankheitserleben, Therapieerfahrungen und Behandlungsziele. Die Betroffene war nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

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

- Isabelle Paulußen
- Nadia Abu Rajab
- Merlin Bittlinger
- Ulrich Grouven
- Simone Heß
- Anne Hüning
- Daniela Preukschat
- Kristina Schaubert

### **Schlagwörter**

Upadacitinib, Morbus Crohn, Nutzenbewertung

### **Keywords**

Upadacitinib, Crohn Disease, Benefit Assessment

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>1</b>	<b>Hintergrund..... 1</b>
<b>1.1</b>	<b>Zugelassenes Anwendungsgebiet ..... 1</b>
<b>1.2</b>	<b>Verlauf des Projekts ..... 1</b>
<b>1.3</b>	<b>Verfahren der frühen Nutzenbewertung ..... 2</b>
<b>1.4</b>	<b>Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2</b>
<b>2</b>	<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) ..... 3</b>
<b>Teil I:</b>	<b>Nutzenbewertung ..... I.1</b>
<b>Teil II:</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... 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 des mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

### **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 28.04.2023 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, jeweils ggf. plus Anhänge. 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	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
<b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). 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.

## 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“. 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“ 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

	<b>Seite</b>
<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.8</b>
<b>I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....</b>	<b>I.9</b>
<b>I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....</b>	<b>I.10</b>
<b>I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....</b>	<b>I.11</b>
<b>I 6 Literatur .....</b>	<b>I.12</b>
<b>I Anhang A Suchstrategien.....</b>	<b>I.13</b>
<b>I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>I.14</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.7
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Upadacitinib .....	I.8
Tabelle 5: Upadacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.11

## I Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
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 28.04.2023 übermittelt.

### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Upadacitinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt 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>
1	Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn <sup>b</sup> , die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben	ein TNF- $\alpha$ -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)
2	Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn <sup>b</sup> , 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 gezeigt haben	ein TNF- $\alpha$ -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab) <sup>c, d</sup>

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
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.  
c. Neben einem Wechsel der Wirkstoffklasse, kann auch ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse in Betracht gezogen werden. Es wird davon ausgegangen, dass eventuell mögliche Dosisanpassungen bereits ausgeschöpft sind.  
d. Eine Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; TNF: Tumornekrosefaktor

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für beide Fragestellungen.

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 mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

### **Ergebnisse**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Upadacitinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für beide Fragestellungen jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils 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
1	Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn <sup>b</sup> , die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben	ein TNF- $\alpha$ -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn <sup>b</sup> , 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 gezeigt haben	ein TNF- $\alpha$ -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab) <sup>c, d</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</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. Neben einem Wechsel der Wirkstoffklasse, kann auch ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse in Betracht gezogen werden. Es wird davon ausgegangen, dass eventuell mögliche Dosisanpassungen bereits ausgeschöpft sind.</p> <p>d. Eine Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie.</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 Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt 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>
1	Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn <sup>b</sup> , die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben	ein TNF- $\alpha$ -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)
2	Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn <sup>b</sup> , 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 gezeigt haben	ein TNF- $\alpha$ -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab) <sup>c, d</sup>
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.                      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.                      c. Neben einem Wechsel der Wirkstoffklasse, kann auch ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse in Betracht gezogen werden. Es wird davon ausgegangen, dass eventuell mögliche Dosisanpassungen bereits ausgeschöpft sind.                      d. Eine Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; TNF: Tumornekrosefaktor</p>		

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für beide Fragestellungen.

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 mit einer Mindestdauer von 24 Wochen 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 19.04.2023)
- bibliografische Recherche zu Upadacitinib (letzte Suche am 03.04.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Upadacitinib (letzte Suche am 03.04.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Upadacitinib (letzte Suche am 03.04.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Upadacitinib (letzte Suche am 15.05.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde für keine der beiden Fragestellungen eine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Upadacitinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Der pU legt dennoch in Modul 4 A fragestellungsübergreifend Ergebnisse der Studien U-EXCEED und U-EXCEL sowie U-ENDURE vor [2-4], in denen Upadacitinib mit Placebo verglichen wird. In die Studien U-EXCEED und U-EXCEL wurden Erwachsene (18-75 Jahre) mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn eingeschlossen, die auf eine konventionelle Therapie und / oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben. In die Studie U-ENDURE wurden Erwachsene aus den Studien U-EXCEED und U-EXCEL eingeschlossen, die ein klinisches Ansprechen gegenüber Upadacitinib gezeigt hatten. Der pU zieht diese 3 Studien folgerichtig nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran, sondern stellt die Ergebnisse lediglich ergänzend dar.

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

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Upadacitinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für beide Fragestellungen jeweils 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
1	Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn <sup>b</sup> , die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben	ein TNF- $\alpha$ -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn <sup>b</sup> , 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 gezeigt haben	ein TNF- $\alpha$ -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab) <sup>c, d</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.                      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.                      c. Neben einem Wechsel der Wirkstoffklasse, kann auch ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse in Betracht gezogen werden. Es wird davon ausgegangen, dass eventuell mögliche Dosisanpassungen bereits ausgeschöpft sind.                      d. Eine Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; TNF: Tumornekrosefaktor</p>			

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht jeweils der des pU.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 6 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. A Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Have Inadequately Responded to or Are Intolerant to Biologic Therapy [online]. 2022. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03345836>.
3. A Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Have Inadequately Responded to or Are Intolerant to Conventional and/or Biologic Therapies [online]. 2022. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03345849>.
4. A Maintenance and Long-Term Extension Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Participants With Crohn's Disease Who Completed the Studies M14-431 or M14-433 [online]. 2022. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03345823>.

## 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>
( upadacitinib OR ABT-494 ) AND AREA[ConditionSearch] crohn

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

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

<b>Suchstrategie</b>
crohn* 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>
crohn* 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.

### ***„Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation [FI])***

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

#### *Einleitung der Therapie*

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

#### *Erhaltungstherapie*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Anwendung bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter**

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

*Bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter besteht bei 30 mg Upadacitinib einmal täglich ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen. Daher beträgt die empfohlene Dosis für die Langzeitanwendung bei dieser Patientengruppe 15 mg einmal täglich (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8 der FI).*

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

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

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

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

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

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

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

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

## **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.7</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....	II.10
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.12
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.12
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....	II.13
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...</b>	<b>II.14</b>
<b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.15</b>
<b>II 2.2 Verbrauch.....</b>	<b>II.15</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....</b>	<b>II.15</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.15</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>	<b>II.16</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.18</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.20</b>
<b>II 3 Literatur.....</b>	<b>II.21</b>

## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.13
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	II.18

## II **Abbildungsverzeichnis**

### **Seite**

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.7
---	------

## II Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G2-L2-W2	moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
i. v.	intravenös
M2Q	mindestens 2 Quartale
OPS	Operationen- und Prozeduren-Schlüssel
pU	pharmazeutischer Unternehmer
s. c.	subkutan
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor-alpha

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

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (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 Erkrankung Morbus Crohn stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Upadacitinib [1]. Demnach wird Upadacitinib im vorliegenden Anwendungsgebiet bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn angewendet, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in 2 Fragestellungen:

- Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben (Fragestellung 1)
- Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (Tumornekrosefaktor-alpha[TNF- $\alpha$ ]-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben (Fragestellung 2)

Abschnitt 4.4 der Fachinformation [1] ist weiterhin zu entnehmen, dass Upadacitinib bei Patientinnen und Patienten im Alter von 65 Jahren und älter, Patientinnen und Patienten, die Raucher oder ehemalige Langzeitraucher sind, und Patientinnen und Patienten mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren oder anderen Risikofaktoren für maligne Erkrankungen (z. B. aktuelle oder zurückliegende maligne Erkrankungen) nur angewendet werden sollte, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen. Zu der sich hieraus ergebenden Einschränkung der Zielpopulation finden sich keine konkreten Angaben in Modul 3 A des Dossiers.

### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

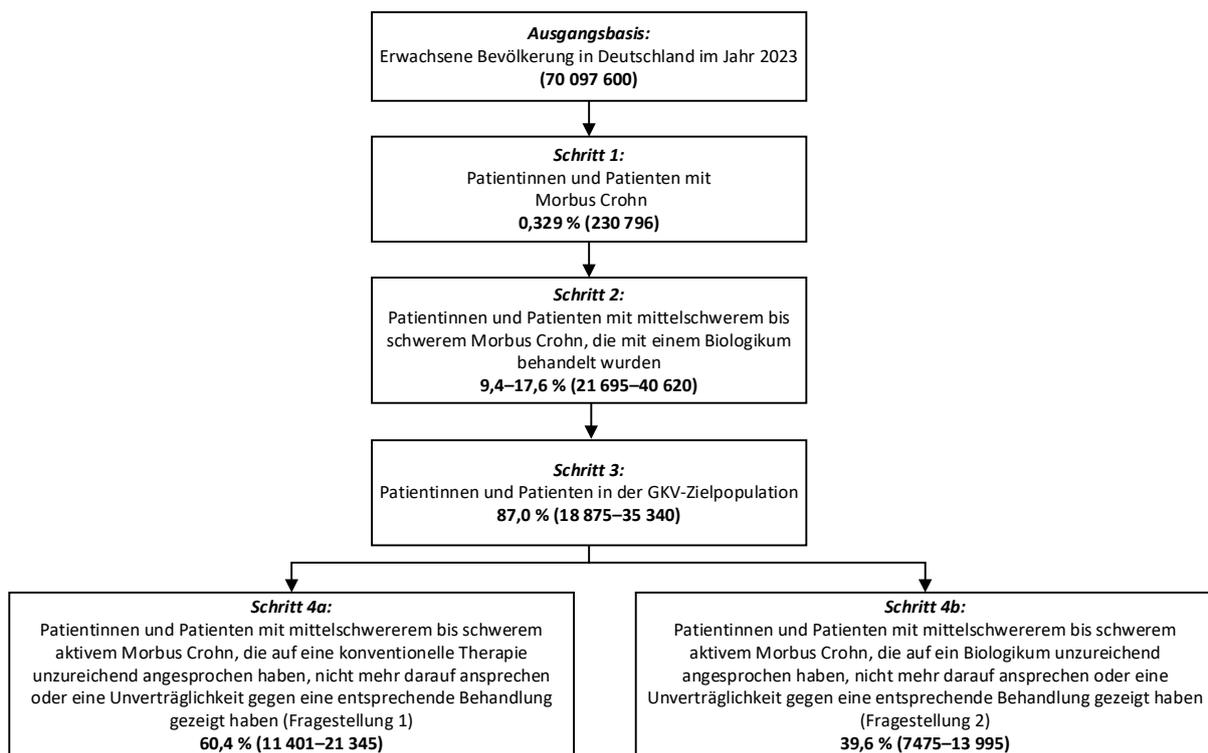
Der pU gibt an, dass ein Bedarf an innovativen Therapiealternativen besteht, da mit den aktuellen Therapieoptionen keine langfristige Therapie mit gutem Nebenwirkungsprofil

möglich sei, die den fortschreitenden Progress der Erkrankung aufhält und mit der die Patientinnen und Patienten eine langanhaltende Remission erreichen.

## 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 an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

GKV: gesetzliche Krankenversicherung

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

### Ausgangsbasis: Erwachsene Bevölkerung im Jahr 2023 in Deutschland

Zunächst bestimmt der pU die Anzahl an erwachsenen Personen im Jahr 2023, indem er auf die Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes [2] zurückgreift. Unter einer moderaten Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung (Variante G2-L2-W2) leben am 31.12.2023 70 097 600 erwachsene Personen in Deutschland, die der pU für seine weiteren Berechnungen als Ausgangsbasis zugrunde legt.

### **Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit Morbus Crohn**

Auf Basis von 4 Routinedatenanalysen [3-6] ermittelt der pU einen ungewichteten Mittelwert von 0,329 % als durchschnittliche Prävalenz für die Erkrankung Morbus Crohn. Dieser Durchschnittswert ergibt sich zum einen aus der Untersuchung von Hein et al. (2014) [3], in der eine Kohorte von initial 311 001 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten aus den Routinedaten der AOK Hessen über einen Zeitraum von 2001 bis 2010 untersucht wurde. Aus dieser ergab sich eine Prävalenz für Morbus Crohn von durchschnittlich 0,322 % im Jahr 2010. Zum anderen greift der pU auf eine Untersuchung von Grant & Schubert (2016) [6] zurück, aus welcher der pU Angaben zur Anzahl von Erwachsenen mit Morbus Crohn aus dem Jahr 2014 aus Routinedaten der Barmer GEK mit über 9 Millionen Versicherten entnimmt. Er setzt diese anschließend ins Verhältnis mit der Gesamtpopulation der in Deutschland ansässigen GKV-Versicherten im Jahr 2018, um daraus eine Prävalenz von 0,376 % für das Jahr 2014 zu berechnen. In der dritten Untersuchung von Holstiege et al. (2021) [5] wurde auf Basis der ambulanten Abrechnungs- und Arzneiverordnungsdaten (§§ 295, 300 II SGB V) aller gesetzlich Versicherten eine Prävalenz von 0,32 % für das Jahr 2018 ermittelt. In der vierten vom pU zugrunde gelegten Untersuchung von Georgiadou et al. (2019) [4] wurde mithilfe von Routinedaten der Betriebskrankenkassen, die 4,5 Millionen Versicherte beinhalten, eine Prävalenz für Morbus Crohn von 0,299 % im Jahr 2015 berechnet. Der pU überträgt den ungewichteten Mittelwert von 0,329 % auf die Ausgangsbasis und berechnet so eine Anzahl von 230 796 erwachsener Patientinnen und Patienten mit Morbus Crohn.

### **Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn, die mit einem Biologikum behandelt wurden**

In Schritt 2 ermittelt der pU die an mittelschwerem bis schwerem erkrankten Morbus Crohn über den Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten, die bereits mit Biologika behandelt wurden. Diese Operationalisierung begründet er damit, dass gemäß Zulassung alle bisher in Deutschland verfügbaren Biologika nur bei Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn angewendet werden [7-11].

Die Anzahl an Patientinnen und Patienten, die für ein Biologikum infrage kommen, operationalisiert der pU ebenfalls anhand derjenigen, die bereits mit Biologika behandelt wurden. Hierzu greift er für die Untergrenze seiner Spanne erneut auf die Routinedatenanalysen von Grant & Schubert (2016) [6] zurück, in der Medikamentenverschreibungen bei Patientinnen und Patienten mit Morbus Crohn im Jahr 2015 erfasst wurden (Anteil mit Biologikum 9,4 %). Für die Obergrenze zieht er die Untersuchung von Hohlstiege et al. (2021) [5] heran, die Biologika-Verordnungen zwischen 2012 und 2018 analysierten (Biologika-Gebrauch im Jahr 2018: 17,6%).

Wird die Spanne von 9,4 % bis 17,6 % auf die Anzahl aus Schritt 1 übertragen, so ergeben sich 21 695 bis 40 620 Patientinnen und Patienten, die mit einem Biologikum behandelt wurden.

### **Schritt 3: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU multipliziert die Spanne aus Schritt 2 mit einem GKV-Anteil von 87,0 %, den er aus der Anzahl der GKV-Versicherten im Juni 2022 [12] und dem Bevölkerungsstand zum 30.09.2022 [13] bildet. Es ergibt sich eine Anzahl von 18 875 bis 35 340 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

#### **Schritt 4a und 4b: Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie (Fragestellung 1) oder ein Biologikum (Fragestellung 2) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben**

In einem letzten Schritt berechnet der pU die jeweiligen Anzahlen an Patientinnen und Patienten, die entweder auf eine konventionelle Therapie (Fragestellung 1) oder ein Biologikum (Fragestellung 2) unzureichend angesprochen, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben.

Hierzu greift er auf eine von AbbVie in Auftrag gegebenen Routinedatenanalyse der Gesundheitsforen Leipzig GmbH [14] zurück. In dieser retrospektiven Analyse wurden erwachsene Patientinnen und Patienten aufgegriffen, die über den Zeitraum 2016 bis 2020 versichert waren und bei denen eine bestätigte Diagnose für Morbus Crohn vorlag, die über den Diagnose-Code K50.- der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) dokumentiert wurde, die mindestens eine Verschreibung der über den entsprechenden Code der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Klassifikation (ATC) bzw. Operationen- und Prozeduren-Schlüssel (OPS) identifizierten Biologika im Jahr 2020 erhielten. Dabei wurden alle Versicherten mit mindestens einer stationären Hauptdiagnose oder 2 stationären Nebendiagnosen oder 2 bestätigten ambulanten Diagnosen in mindestens 2 Quartalen (M2Q-Kriterium) berücksichtigt. Von allen Versicherten, die aufgrund ihrer fortgeschrittenen Erkrankung mit einem Biologikum behandelt wurden, wechselten 39,6 % ihr Biologikum über den oben genannten Zeitraum von 2016 bis 2020 (Anteilswert für Fragestellung 2). Der Komplementärwert (60,4 %) wird vom pU als Anteil der Patientinnen und Patienten angesehen, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben (Fragestellung 1).

Werden diese Anteilswerte (60,4 % für Fragestellung 1, 39,6 % für Fragestellung 2) jeweils auf die Anzahlen aus Schritt 3 übertragen, so ergeben sich folgende Anzahlen je Fragestellung in der GKV-Zielpopulation:

- Fragestellung 1: 11 401 bis 21 345 erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle

Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben

- Fragestellung 2: 7475 bis 13 995 erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben

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

Das Vorgehen des pU zur Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch weitestgehend nachvollziehbar. Im Folgenden werden die kritischen Aspekte im Rahmen der Herleitung erläutert.

#### ***Zu Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit Morbus Crohn***

Der pU bildet einen Durchschnittswert aus 4 Routinedatenanalysen [3-6], ohne die unterschiedlichen untersuchten Versichertenkollektive angemessen zu differenzieren. Hierfür hätten die einzelnen Anteilswerte mit der jeweils zugrundeliegenden Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Routinedatenanalyse gewichtet werden oder eine Spanne mit den einzelnen Prävalenzen über die Patientenzahlen gebildet werden können, um der Unsicherheit besser Rechnung zu tragen. Ebenso ist zu bedenken, dass die Studien von Hein et al. (2014) [3] sowie Holstiege et al. (2021) [5] auch Minderjährige in den Prävalenzschätzungen berücksichtigen. Dies kann zu Unterschätzungen der Zielpopulation führen, da die Prävalenz von Morbus Crohn nach den Angaben aus der Untersuchung von Hein et al. [3] unter Erwachsenen deutlich höher ist, als unter Minderjährigen.

#### ***Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten, die mit einem Biologikum behandelt wurden***

Der pU operationalisiert Patientinnen und Patienten mit Morbus Crohn, die für ein Biologikum infrage kommen, als solche die mit einem Biologikum behandelt wurden. Durch dieses Vorgehen werden Patientinnen und Patienten unabhängig von der Verträglichkeit des Biologikums in die Zielpopulation eingeschlossen. Damit fehlen Patientinnen und Patienten, die ausschließlich mit einer konventionellen Therapie behandelt wurden und diese entsprechend nicht vertragen haben oder unzureichend oder gar nicht darauf ansprechen, aber (noch) kein Biologikum erhalten.

Der pU nimmt somit an, dass die Patientinnen und Patienten, die auf Basis der Routinedatenanalysen ein Biologikum verordnet bekommen haben, entweder solche sind, die eine konventionelle Therapie nicht vertragen oder unzureichend oder gar nicht darauf ansprechen, oder alternativ zur Gruppe gehören, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen, dieses nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.

***Zu Schritt 4a und 4b: Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie (Fragestellung 1) oder ein Biologikum (Fragestellung 2) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben***

Der pU operationalisiert die Patientengruppe, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen oder dieses nicht vertragen haben (Fragestellung 2) als solche mit einem Therapiewechsel von einem Biologikum zu einem anderen. Weiterhin nimmt er an, dass der sich ergebende Komplementärwert, d. h. der Anteilswert der Patientinnen und Patienten, die ein Biologikum nicht wechselten, mit dem Anteilswert der Patientengruppe gleichzusetzen sei, die nicht oder nicht ausreichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben (Fragestellung 1).

Diese Operationalisierung des pU ist mit Unsicherheiten behaftet, da Patientinnen und Patienten im oder über den Beobachtungszeitraum hinaus mangels Behandlungsalternative keinen Wechsel des Biologikums vornahmen, obwohl das aktuell gegebene Biologikum nicht ausreichend bei ihnen anspricht. Dies würde zu einer Unterschätzung der Population der Fragestellung 2 führen.

Ebenso werden Patientinnen und Patienten, die gemäß der Auswahlkriterien der zugrunde liegenden Routinedatenanalyse [14] bislang aufgrund der Kürze des Beobachtungszeitraumes lediglich ein Biologikum verabreicht bekommen haben, damit grundsätzlich der Fragestellung 1 zugeordnet, obwohl dieses bei ihnen nicht ausreichend ansprechen könnte und sie damit der Fragestellung 2 zuzurechnen wären. Auch dies führt tendenziell zu einer Unterschätzung der Population zu Fragestellung 2.

Weiterhin ist fraglich, ob Patientinnen und Patienten, die keinen Wechsel des Biologikums vornahmen, grundsätzlich zur GKV-Zielpopulation zu zählen sind. So ließe sich bei keinem dokumentierten Wechsel des Biologikums davon ausgehen, dass diese Patientinnen und Patienten im Betrachtungsjahr „gut eingestellt“ sind. Diese würden ggf. nicht in die GKV-Zielpopulation fallen, da sie aktuell keinen medizinischen Handlungsbedarf aufweisen und deren Wechsel von konventioneller Therapie auf ein Biologikum u. U. lange zurückreicht.

***Einordnung in bisherige Verfahren***

Dem erst kürzlich veröffentlichten Verfahren zu Risankizumab in der gleichen Indikation [15,16] ist eine identische Herleitung der Patientenzahlen zu entnehmen. Je Fragestellung liegen die vom pU angegebenen Patientenzahlen lediglich geringfügig höher als im letzten Verfahren im vorliegenden Anwendungsgebiet (11 366 bis 21 281 Patientinnen und Patienten für Fragestellung 1 und 7452 bis 13 952 Patientinnen und Patienten für Fragestellung 2 [15]). Die Abweichung ist ausschließlich auf geringfügige Unterschiede in der Anzahl Erwachsener in der GKV und einem marginal geringeren GKV-Anteil zurückzuführen [15,16]. Die damaligen

Kritikpunkte aus der Dossierbewertung zu Risankizumab [16] bleiben somit für vorliegende Herleitung bestehen.

### **Gesamtbewertung**

Insgesamt ist die Angabe des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unsicher. Für Fragestellung 2 ergibt sich eine tendenzielle Unterschätzung, aus der für die Fragestellung 1 eine tendenzielle Überschätzung resultiert, deren quantitatives Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann.

Unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4 der Fachinformation [1] genannten besonderen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung ergeben sich weniger Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (siehe hierzu Abschnitt II 1.1). Angaben hierzu fehlen in Modul 3 A und zusätzliche Daten wären für die Abschätzung der Patientenzahlen erforderlich.

#### **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 stützt sich auf die Angaben der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes und geht dabei von einer moderaten Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung aus (Variante G2-L2-W2) aus [2]. Ebenso nimmt der pU unter Hinzuziehung der Angaben aus Holstiege et al. (2021) [5] ab dem Jahr 2016 an, dass die Prävalenz von Morbus Crohn mit einer Rate von maximal 2,2 % ansteigt. Dies entspricht laut pU einer Steigerung der Patientinnen und Patienten mit Morbus Crohn von 230 796 im Jahr 2023 auf 258 124 im Jahr 2028.

## 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 mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben, davon:	18 875–35 340	Die Angaben des pU sind mit Unsicherheit behaftet. Unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4. der Fachinformation [1] definierten Einschränkungen ergeben sich niedrigere Patientenzahlen. Dies wird vom pU bei der Herleitung des Umfangs der GKV-Zielpopulation nicht berücksichtigt. Weitere Daten wäre für die Abschätzung erforderlich.
	Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben (Fragestellung 1)	11 401–21 345	Die Angaben des pU sind mit Unsicherheit behaftet. Für Fragestellung 2 ergibt sich eine tendenzielle Unterschätzung, aus der für die Fragestellung 1 eine tendenzielle Überschätzung resultiert, deren quantitatives Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann.
	Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben (Fragestellung 2)	7475–13 995	
a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

## 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:

- Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben (Fragestellung 1)
  - ein TNF- $\alpha$ -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)
- Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, 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 gezeigt haben (Fragestellung 2)
  - ein TNF- $\alpha$ -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)

Gemäß der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und der Fachinformation von Adalimumab [7] setzen die Anwendungsgebiete der TNF- $\alpha$ -Inhibitoren voraus, dass die Patientinnen und Patienten auf eine vollständige und adäquate Therapie mit einem Kortikosteroid und / oder einem Immunsuppressivum (konventionelle Therapie) nicht ausreichend angesprochen oder eine Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation für solche Therapien haben. Dies ergibt sich ebenso aus den Fachinformationen zu Infliximab, Vedolizumab und Ustekinumab [8-11].

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 in der Erhaltungstherapie mögliche intravenöse (i. v.) [11] und subkutane [10] (s. c.) Verabreichung. Zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch und zu den Kosten von Infliximab macht der pU Angaben für die i. v. Gabe [9]. Eine s. c. Darreichungsform [17] ist, wie der pU auch anmerkt, ebenfalls verfügbar. Für sie ergeben sich abweichende Kosten.

## **II 2.1 Behandlungsdauer**

Da in den Fachinformationen [1,7-11] 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 Angaben des pU zum Verbrauch von Upadacitinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Fachinformationen [1,7-11].

Der Verbrauch von Infliximab (i. v.) richtet sich gemäß Fachinformation [9] nach dem Körpergewicht der Patientinnen und Patienten. Zur Berechnung des Verbrauches von Infliximab (i. v.) legt der pU ein Durchschnittsgewicht von Erwachsenen von 77 kg zugrunde und verweist auf die Ergebnisse gemäß Mikrozensus aus dem Jahr 2021. Dem Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [18] ist jedoch ein geringfügig abweichendes durchschnittliches Körpergewicht von Erwachsenen mit 77,7 kg zu entnehmen. Dies hat jedoch keinen Einfluss auf die Anzahl der Durchstechflaschen pro Applikation.

## **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 01.02.2023 wieder.

Für Adalimumab und Infliximab (i. v.) ergeben sich bei Veranschlagung eines Herstellerrabatts, der auf Grundlage des Festbetrags berechnet wurde, niedrigere Kosten als vom pU angegeben.

## **II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind teilweise auf Basis der Fachinformationen nachvollziehbar. Abweichungen werden im Folgenden beschrieben.

Für Upadacitinib fallen gemäß Fachinformation [1] zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für die auch während einer Therapie durchzuführende Überwachung einer möglichen Reaktivierung viralen Hepatitis an, die der pU nicht veranschlagt.

Für Upadacitinib, Adalimumab, Infliximab und Ustekinumab müssen Patientinnen und Patienten gemäß den Fachinformationen [1,7-9] im Hinblick auf Infektionen (einschließlich Tuberkulose), engmaschig während der Behandlung überwacht werden. Diese werden vom pU nicht berücksichtigt.

Für Ustekinumab [8] fallen gemäß Fachinformation regelmäßige Hautkrebsuntersuchungen an, die der pU nicht berücksichtigt.

Für die i. v. Gaben von Infliximab [9] und Vedolizumab [11] 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) an. Dies ist gemäß den Angaben in den Fachinformationen nachvollziehbar und plausibel.

Für die i. v. Gaben von Infliximab und Vedolizumab setzt der pU Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe in Höhe von 100 € an. Diese Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [19,20].

## **II 2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU ermittelt für Upadacitinib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 14 451,20 € bis 18 444,99 €. Sie bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten und sind plausibel. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

Die Jahrestherapiekosten von Adalimumab beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Diese liegen bei Veranschlagung eines Herstellerrabatts, der auf Grundlage des Festbetrags berechnet wurde, niedriger als vom pU angegeben. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

Die Jahrestherapiekosten von Infliximab i. v. beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten sind bei Veranschlagung eines Herstellerrabatts, der auf Grundlage des Festbetrags berechnet wurde, niedriger als vom pU angegeben. Es ergeben sich abweichende Kosten, bei einer ebenfalls möglichen s. c. Gabe. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Zudem können die Kosten der Hilfstaxe je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [19,20].

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

Die Jahrestherapiekosten von Vedolizumab s. c. beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten und sind plausibel. Die Jahrestherapiekosten von Vedolizumab i. v. bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind

plausibel. Die Kosten der Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [19,20].

## 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
Upadacitinib	Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie (Fragestellung 1) oder ein Biologikum (Fragestellung 2) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben	14 451,20– 18 444,99	0	0	14 451,20– 18 444,99	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
Adalimumab	Fragestellung 1 / 2	12 428,69– 24 809,76	0	0	12 428,69– 24 809,76	Die Arzneimittelkosten liegen bei Veranschlagung eines Herstellerrabatts, der auf Grundlage des Festbetrags berechnet wurde, niedriger als vom pU angegeben. 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 (mehrseitige 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 i. v.	Fragestellung 1 / 2	18 140,36– 36 280,71	330,92	650,00	19 121,28– 37 261,63	Die Arzneimittelkosten liegen bei Veranschlagung eines Herstellerrabatts, der auf Grundlage des Festbetrags berechnet wurde, niedriger als vom pU angegeben. Es ergeben sich abweichende Kosten, bei einer ebenfalls möglichen s. c. Gabe. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Die Kosten der Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [19,20].
Ustekinumab	Fragestellung 1 / 2	21 143,53– 31 961,15	0	0	21 143,53– 31 961,15	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
Vedolizumab s. c.	Fragestellung 1 / 2	14 808,40	0	0	14 808,40	Die Angabe ist plausibel.
Vedolizumab i. v.	Fragestellung 1 / 2	14 872,20– 29 744,39	330,92– 661,83	650,00– 1300,00	15 853,12– 31 706,22	Die Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind plausibel. Die Kosten der Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [19,20].
<p>a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; i. v.: intravenös; pU: pharmazeutischer Unternehmer; s. c.: subkutan</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. RINVOQ 15 mg/30 mg/45 mg Retardtabletten [online]. 2023 [Zugriff: 02.05.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung (G2/L2/W2). Stand: 23. Dezember [online]. 2022 [Zugriff: 23.12.2022]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=tabelleAufbau&selectionname=12421-0002#astructure>.
3. Hein R, Koster I, Bollsweiler 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>.
4. Georgiadou E, Fanter L, Brandes A et al. Perianal fistulas in adult patients with Crohn's disease in Germany - a retrospective cross-sectional analysis of claims data from German sickness funds. *Z Gastroenterol* 2019; 57(5): 574-583. <https://dx.doi.org/10.1055/a-0857-0778>.
5. Holstiege J, Klimke K, Akmatov MK et al. Bundesweite Verordnungstrends biologischer Arzneimittel bei häufigen Autoimmunerkrankungen, 2012 bis 2018. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). Versorgungsatlas-Bericht Nr. 21/03 [online]. 2021 [Zugriff: 18.01.2023]. URL: <https://doi.org/10.20364/VA-21.03>.
6. Grandt D, Schubert I. BARMER GEK Arzneimittelreport [online]. 2016 [Zugriff: 18.01.2023]. URL: <https://www.barmer.de/resource/blob/1026452/5d1b2964c4fe2dc9de815c357fda7dc8/barmer-gek-arzneimittel-report-2016-data.pdf>.
7. AbbVie Deutschland. Humira 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: Juni. 2021.
8. Janssen-Cilag International. Stelara 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: November. 2022.
9. Janssen Biologics. Remicade 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar. 2022.
10. Takeda Pharma. Entyvio 108 mg Injektionslösung. Stand: Oktober. 2021.
11. Takeda Pharma. Entyvio 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar. 2022.

12. Bundesgesundheitsministerium. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand Juni [online]. 2022 [Zugriff: 20.01.2023]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2022Bund\\_Juni\\_2022.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2022Bund_Juni_2022.pdf).
13. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen) [online]. 2022 [Zugriff: 20.01.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
14. Gesundheitsforen. Non-interventional final Study Report to the AbbVie Deutschland GmbH (Part A): Evaluation of real-world treatment patterns of advanced therapies in Crohn's disease and ulcerative colitis in Germany. Date of Report: 06 September 2022. 2022.
15. AbbVie Deutschland. Risankizumab (Skyrizi); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 12.04.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/914/>.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Risankizumab (Morbus Crohn); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 03.04.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a22-133\\_risankizumab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a22-133_risankizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
17. Celltrion Healthcare. Remsima 120 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Remsima 120 mg Injektionslösung im Fertigpen [online]. 2023 [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
18. Statistisches Bundesamt. Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten: Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht, Stand: 13. Oktober [online]. 2022 [Zugriff: 20.01.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Relugolix (Prostatakarzinom, fortgeschritten, hormonsensitiv) [online]. 2023 [Zugriff: 22.06.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06\\_AM-RL-XII\\_Relugolix\\_D-873\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06_AM-RL-XII_Relugolix_D-873_TrG.pdf).
20. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2022 [Zugriff: 22.06.2023]. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301\\_Hilfstaxe\\_Redaktionelle\\_Gesamtfassung\\_Anlage\\_3.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf).