

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Upadacitinib (neues Anwendungsgebiet: Morbus Crohn,
vorbehandelt)

Vom 19. Oktober 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	18
4.	Verfahrensablauf	18
5.	Beschluss	20
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	27
B.	Bewertungsverfahren	27
1.	Bewertungsgrundlagen	27
1.	Bewertungsentscheidung	27
1.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	27
1.2	Nutzenbewertung	27
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	29
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	30
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	34
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	35
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	35
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	36
5.1	Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG.....	36
5.2	Stellungnahme der Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG	68
5.3	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	78

5.4	Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH.....	83
5.5	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten.....	88
5.6	Stellungnahme der vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	105
D.	Anlagen	115
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	115
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	123

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Upadacitinib (Rinvoq) wurde am 1. Februar 2020 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 12. April 2023 hat Upadacitinib die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 24. April 2023, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3

Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Upadacitinib mit dem neuen Anwendungsgebiet „RINVOQ wird angewendet zur Behandlung des mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 01.08.2023 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden wurde in der Nutzenbewertung von Upadacitinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Upadacitinib (Rinvoq) gemäß Fachinformation

Morbus Crohn

RINVOQ wird angewendet zur Behandlung des mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19.10.2023):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Upadacitinib:

Ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)

- b) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder dieses nicht vertragen haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Upadacitinib:

Ein Wechsel der Therapie auf einen TNF- α -Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitoren (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitoren (Ustekinumab)

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO:

- zu 1. Im Anwendungsgebiet grundsätzlich zugelassene Arzneimittel sind neben dem hier zu bewertenden Arzneimittel unter Berücksichtigung der Angaben in den jeweiligen Fachinformationen Kortikosteroide (topisch, systemisch: Prednison, Prednisolon, Hydrocortisonacetat, Methylprednisolon Budesonid), Indische Flohsamen und Flohsamenschalen, Immunsuppressiva (Azathioprin, Methotrexat) sowie 5-Aminosalizylate (Mesalazin, Sulfasalazin), TNF- α -Antagonisten Infliximab und Adalimumab, die Interleukin-Inhibitoren Ustekinumab und Risankizumab sowie der Integrin-Inhibitor Vedolizumab. Die Anwendungsgebiete von Mesalazin, Sulfasalazin, Methotrexat und Budesonid stimmen nur teilweise mit der Indikation „mittelschwerer bis schwerer aktiver Morbus Crohn“ überein.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Die operative Resektion stellt eine patientenindividuelle Option dar, die einer Einzelfallentscheidung bedarf und nicht den Regelfall abbildet. Somit ist die operative Resektion für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zu berücksichtigen.

zu 3. Im Anwendungsgebiet Morbus Crohn liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Vedolizumab vom 8. Januar 2015 und für den Wirkstoff Risankizumab vom 15. Juni 2023 vor.

Zudem liegt ein Beschluss vor zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI (Off-Label-Use) - 6-Mercaptopurin zur Immunsuppression in der Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (Beschluss vom 21. Oktober 2021).

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, liegen umfangreiche publizierte Daten sowie Leitlinien vor. 5-Aminosalicylate, Kortikosteroide und Immunsuppressiva wurden bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht weiter berücksichtigt, da das Anwendungsgebiet von Upadacitinib ein unzureichendes Ansprechen oder ein nicht mehr vorhandenes Ansprechen oder eine Unverträglichkeit auf die konventionelle Therapie voraussetzt. Indische Flohsamen und Flohsamenschalen werden ausschließlich unterstützend bei Morbus Crohn angewandt und kommen deshalb nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.

Anhand der etablierten Therapiealgorithmen und zugelassenen Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet hat der G-BA folgende Aufteilung der Patientengruppen vorgenommen:

- a) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben.
- b) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder dieses nicht vertragen haben.

a) Nach Versagen einer konventionellen Therapie stehen zwei TNF- α -Antagonisten zur Verfügung, deren Wirksamkeit und Verträglichkeit von den geltenden Leitlinien (inklusive der deutschen S3-Leitlinie) gleichermaßen gestützt wird. Die Anwendung von TNF- α -Antagonisten setzt voraus, dass die Patienten trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit einem Glukokortikoid und/oder einem Immunsuppressivum nicht ausreichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist. Gemäß der aktuellen deutschen S3-Leitlinie sind auch der Integrin-Inhibitor Vedolizumab und der Interleukin-Inhibitor Ustekinumab nach Versagen einer konventionellen Therapie als gleichwertig zu den TNF- α -Antagonisten anzusehen. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse sowie unter Berücksichtigung des deutschen Versorgungsstandards wird der Interleukin-Inhibitor Risankizumab für die Patientenpopulation a im vorliegenden Beschluss nicht als

zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Somit umfasst die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Patientenpopulationen a die TNF-alpha-Inhibitoren Infliximab und Adalimumab, sowie den Integrin-Inhibitor Vedolizumab und den Interleukin-Inhibitor Ustekinumab.

b) Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) versagten, ergab die Evidenzrecherche, dass mit Infliximab, Adalimumab, dem Integrin-Inhibitor Vedolizumab und dem Interleukin-Inhibitor Ustekinumab vier Optionen zur Verfügung stehen. Sowohl hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit als auch zur Frage des Nebenwirkungsprofils oder des Sicherheitsrisikos wurden keine evidenzgesicherten Angaben dazu gefunden, dass einer der vier genannten Wirkstoffe regelhaft bei Patientinnen und Patienten, die auf ein Biologikum versagt haben, vorzuziehen ist. Wie bereits oben beschrieben, kann auch innerhalb der TNF- α -Antagonisten keine Priorisierung erfolgen. Neben einem Wechsel der Wirkstoffklasse, kann auch ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse in Betracht gezogen werden. Mit der Ergänzung „Ein Wechsel der Therapie auf“ wird lediglich sprachlich klargestellt, dass die unveränderte Fortführung der bisherigen Therapie nicht als Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen wird. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse sowie unter Berücksichtigung des deutschen Versorgungsstandards wird der Interleukin-Inhibitor Risankizumab für die Patientenpopulation b im vorliegenden Beschluss nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Somit umfasst die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Patientenpopulationen b die TNF-alpha-Inhibitoren Infliximab und Adalimumab, sowie den Integrin-Inhibitor Vedolizumab und den Interleukin-Inhibitor Ustekinumab. Dabei sind diese Wirkstoffe gleichermaßen zweckmäßige Therapiealternativen in der beschriebenen Therapiesituation.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Upadacitinib wie folgt bewertet:

a) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder dieses nicht vertragen haben

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben liegen keine direkt vergleichenden Studien von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Des Weiteren wurde auch kein indirekter Vergleich vorgelegt. Es liegen demnach keine für die Nutzenbewertung von Upadacitinib relevanten Daten vor.

Es ist somit für a) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben und für b) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben, ein Zusatznutzen für Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie jeweils nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Upadacitinib.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „zur Behandlung von mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.“

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben
- b) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben

Patientengruppe a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab) bestimmt.

Es wurden weder direkt vergleichende Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie noch indirekte Vergleiche vorgelegt.

Es liegen somit keine für die Nutzenbewertung von Upadacitinib relevanten Daten vor, so dass ein Zusatznutzen für die Patientenpopulation a nicht belegt ist.

Patientengruppe b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA ein Wechsel der Therapie auf einen TNF- α -Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitoren (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitoren (Ustekinumab) bestimmt.

Es wurden weder direkt vergleichende Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie noch indirekte Vergleiche vorgelegt.

Es liegen somit keine für die Nutzenbewertung von Upadacitinib relevanten Daten vor, so dass ein Zusatznutzen für die Patientenpopulation b nicht belegt ist.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Den Angaben werden die Patientenzahlen aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten ist insgesamt mit Unsicherheiten behaftet. Durch die Operationalisierung der Patientenpopulation b als solche mit einem Therapiewechsel von einem Biologikum zu einem anderen, ergibt sich eine tendenzielle Unterschätzung für diese Patientenpopulation. Durch die Operationalisierung der Patientenpopulation a als Anteilswert der Patientinnen und Patienten, die ein Biologikum nicht wechselten, ergibt sich eine tendenzielle Überschätzung für diese Patientenpopulation. Das quantitative Ausmaß der Unter- bzw. Überschätzung kann nicht abschließend beurteilt werden.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Rinvoq (Wirkstoff: Upadacitinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 21. Juni 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Upadacitinib sollte durch in der Therapie mit Morbus Crohn erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Die Wirkstoffklasse der Januskinase-Inhibitoren (JAK) hat ein Risikobewertungsverfahren durch das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) der European Medicines Agency (EMA) durchlaufen, welches am 10. März 2023 durch eine in allen EU-Mitgliedstaaten rechtsverbindliche Entscheidung der Europäischen Kommission¹ abgeschlossen wurde. Die aufgenommenen neuen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen in der Fachinformation sind zu beachten.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten (inkl. Patientenkarte) enthält, zur Verfügung zu stellen. Das

¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/janus-kinase-inhibitors-jaki-article-20-procedure-ema-confirms-measures-minimise-risk-serious-side_de.pdf

Schulungs- und Informationsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den durch Upadacitinib bedingten möglichen Nebenwirkungen, insbesondere zu schweren und opportunistischen Infektionen, einschließlich TB und Herpes Zoster, sowie für Geburtsfehler (Risiko während der Schwangerschaft), MACE, VTE und malignen Erkrankungen.

Vor Einleitung der Therapie mit Upadacitinib wird empfohlen, den Impfstatus der Patientinnen und Patienten zu überprüfen.

Die empfohlene Anfangsdosis von Upadacitinib beträgt 45 mg einmal täglich über 12 Wochen. Bei Patientinnen und 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 in Betracht gezogen werden. Bei diesen Patientinnen und Patienten sollte Upadacitinib abgesetzt werden, wenn nach 24 Behandlungswochen kein therapeutischer Nutzen nachweisbar ist.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Oktober 2023).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

- a) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben
- b) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, das Ansprechen verloren oder dieses nicht vertragen haben

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Upadacitinib	kontinuierlich 1 x täglich	365	1	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)				
Adalimumab	kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Infliximab	kontinuierlich, 1 x alle 56 Tage	6,5	1	6,5
Ustekinumab	kontinuierlich, 1 x alle 84 Tage	4,3	1	4,3
Vedolizumab	kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1

Verbrauch:

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg).²

Da es mit den handelsüblichen Dosisstärken nicht immer möglich ist, die genaue berechnete Dosis pro Tag zu erzielen, wird in diesen Fällen auf die nächste höhere oder niedrigere verfügbare Dosis, die mit den handelsüblichen Dosisstärken sowie der Skalierbarkeit der jeweiligen Darreichungsform erzielt werden kann, auf- oder abgerundet.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					

² Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Updacinib	15 mg – 30 mg	15 mg – 30 mg	1 x 15 mg – 1 x 30 mg	365	365 x 15 mg – 365 x 30 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)					
Adalimumab	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	26,1	26,1 x 40 mg
Infliximab	$\frac{5 \text{ mg}}{\text{kg KG}}$ = 385 mg	385 mg	4 x 100 mg	6,5	26 x 100 mg
Ustekinumab	90 mg	90 mg	1 x 90 mg	4,3	4,3 x 90 mg
Vedolizumab	108 mg	108 mg	1 x 108 mg	26,1	26,1 x 108 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Upadacitinib 15 mg	90 RET	3 568,25 €	2,00 €	143,21 €	3 423,04 €
Upadacitinib 30 mg	90 RET	4 553,82 €	2,00 €	183,41 €	4 368,41 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Adalimumab 40 mg ³	6 ILO	2 859,20 €	2,00 €	228,57 €	2 628,63 €
Infliximab 100 mg ³	5 PIK	3 490,57 €	2,00 €	280,08 €	3 208,49 €
Ustekinumab 90 mg	1 PEN	5 818,60 €	2,00 €	564,02 €	5 252,58 €
Vedolizumab 108 mg	6 ILO	3 656,49 €	2,00 €	352,34 €	3 302,15 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung; PEN = Injektionslösung in einem Fertigpen; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates; RET = Retard-Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2023

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Die für das Screening auf eine Tuberkulose-Infektion regelhaft anfallenden zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen fallen gleichermaßen für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an, so dass auf eine Darstellung verzichtet wird.

Vor der Anwendung der Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Adalimumab und Infliximab) ist auf das Vorliegen einer Hepatitis-B-Virus-Infektion zu testen.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Adalimumab Infliximab	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ⁴	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper	1	5,90 €	5,90 €

³ Festbetrag

⁴ Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
	(GOP 32614)			
	HBV-DNA (GOP 32817) ⁵	1	89,50 €	89,50 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und

⁵ Abrechnung der GOP 32817 zur Diagnostik einer HBV-Reaktivierung oder vor, während, zum Abschluss oder nach Abbruch einer spezifischen antiviralen Therapie.

ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Bei Angaben zu „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombinationen kann das bewertete Arzneimittel aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie entsprechend dieser Angaben eingesetzt werden. Für die Benennung wird seitens des G-BA im Rahmen seines normgesetzgeberischen Gestaltungsermessens als eine vertretbare Auslegungsvariante diesbezüglich die Konstellation einer „bestimmten“ oder einer „unbestimmten“ Kombination zugrunde gelegt.

Sofern eine Benennung als sog. bestimmte oder als sog. unbestimmte Kombination aufgrund fehlender Angaben zu einer Kombinationstherapie in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels entfällt, lässt die Nichtbenennung im Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1

SGB V die Möglichkeit unberührt, dass das bewertete Arzneimittel zulassungsrechtlich in einer offenen Kombination eingesetzt werden kann.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche

Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

- a) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

- b) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor)

unzureichend angesprochen haben, das Ansprechen verloren oder dieses nicht vertragen haben

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. März 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 24. April 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Satz 1 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Upadacitinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 28. April 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Upadacitinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. Juli 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. August 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. August 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 11. September 2023 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. Oktober 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Oktober 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	28. März 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	5. September 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. September 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung,
AG § 35a	19. September 2023 4. Oktober 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Oktober 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Oktober 2023	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 19. Oktober 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Upadacitinib (neues Anwendungsgebiet: Morbus Crohn, vorbehandelt)

Vom 19. Oktober 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Oktober 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 17. August 2023 (BAnz AT 10.11.2023 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Upadacitinib gemäß dem Beschluss vom 16. Februar 2023 nach Nr. 5 folgende Angaben angefügt:

Upadacitinib

Beschluss vom: 19. Oktober 2023
In Kraft getreten am: 19. Oktober 2023
BANz AT 29.11.2023 B4

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 12. April 2023):

Morbus Crohn

RINVOQ wird angewendet zur Behandlung des mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. Oktober 2023):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ein TNF- α -Antagonist¹ (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder dieses nicht vertragen haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ein Wechsel der Therapie auf einen TNF- α -Antagonisten¹ (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitoren (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitoren (Ustekinumab)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

¹ Die Anwendungsgebiete der TNF- α -Inhibitoren setzen voraus, dass die 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 (Fachinformation Humira® Stand Januar 2017).

Studienergebnisse nach Endpunkten:²

- a) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben

Es wurden keine geeigneten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

² Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-38), sofern nicht anders indiziert.

- b) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder dieses nicht vertragen haben

Es wurden keine geeigneten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben

ca. 11 400 – 21 350 Patientinnen und Patienten

- b) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder dieses nicht vertragen haben

ca. 7 500 – 14 000 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Rinvoq

(Wirkstoff: Upadacitinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 21. Juni 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Upadacitinib sollte durch in der Therapie mit Morbus Crohn erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Die Wirkstoffklasse der Januskinase-Inhibitoren (JAK) hat ein Risikobewertungsverfahren durch das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) der European Medicines Agency (EMA) durchlaufen, welches am 10. März 2023 durch eine in allen EU-Mitgliedstaaten rechtsverbindliche Entscheidung der Europäischen Kommission³ abgeschlossen wurde. Die aufgenommenen neuen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen in der Fachinformation sind zu beachten.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten (inkl. Patientenkarte) enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungs- und Informationsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den durch Upadacitinib bedingten möglichen Nebenwirkungen, insbesondere zu schweren und opportunistischen Infektionen, einschließlich TB und Herpes Zoster, sowie für Geburtsfehler (Risiko während der Schwangerschaft), MACE, VTE und malignen Erkrankungen.

Vor Einleitung der Therapie mit Upadacitinib wird empfohlen, den Impfstatus der Patientinnen und Patienten zu überprüfen.

Die empfohlene Anfangsdosis von Upadacitinib beträgt 45 mg einmal täglich über 12 Wochen. Bei Patientinnen und 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 in Betracht gezogen werden. Bei diesen Patientinnen und Patienten sollte Upadacitinib abgesetzt werden, wenn nach 24 Behandlungswochen kein therapeutischer Nutzen nachweisbar ist.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben
- b) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, das Ansprechen verloren oder dieses nicht vertragen haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	

³ https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/janus-kinase-inhibitors-jaki-article-20-procedure-ema-confirms-measures-minimise-risk-serious-side_de.pdf

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Upadacitinib	13 882,33 € - 17 716,33 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: Gesamt:	11 434,54 € 106,40 € 11 540,94 €
Infliximab zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: Gesamt:	16 684,15 € 106,40 € 16 790,55 €
Ustekinumab	22 586,09 €
Vedolizumab	14 364,35 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2023)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie Patientenpopulation a) und b)					
Infliximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	6,5	650 €

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

c) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, das Ansprechen verloren oder dieses nicht vertragen haben

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 19. Oktober 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. Oktober 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 29.11.2023 B4

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 24. April 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Upadacitinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. August 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

1. Bewertungsentscheidung

1.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

1.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: Morbus Crohn, vorbehandelt) - Ger



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: Morbus Crohn, vorbehandelt)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Upadacitinib
- **Handelsname:** Rinvoq
- **Therapeutisches Gebiet:** Morbus Crohn (Krankheiten des Verdauungssystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.05.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.08.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.08.2023
- **Beschlussfassung:** Mitte Oktober 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-05-01-D-926)

Modul 1

(PDF 393,81 kB)

Modul 2

(PDF 657,12 kB)

Modul 3A

(PDF 1,50 MB)

Modul 4A

(PDF 2,92 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 2,71 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Upadacitinib (Rinvoq):

RINVOQ wird angewendet zur Behandlung des mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen
<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/954/>

01.08.2023 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: Morbus Crohn, vorbehandelt) - Ge
Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr
darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

a) 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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Upadacitinib:

- Ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-
Inhibitor (Ustekinumab)

b) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist
oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen
oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Upadacitinib:

- Ein Wechsel der Therapie auf einen TNF- α -Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitoren
(Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitoren (Ustekinumab)

Stand der Information: Dezember 2022

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten
Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5.
Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-
BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im
Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie
spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine
Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.*

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.08.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 479,01 kB)

Benennung Kombinationen - Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 178,08 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.08.2023
 - Mündliche Anhörung: 11.09.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 04.09.2023 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.08.2023** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Upadacitinib - 2023-05-01-D-926*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 11.09.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 04.09.2023 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Oktober 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: Morbus Crohn, vorbehandelt) - Ge
Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.02.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.02.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.02.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.09.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.09.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.09.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 11. September 2023 um 13:30 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Upadacitinib**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	21.08.2023
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG	10.08.2023
MSD Sharp & Dohme GmbH	21.08.2023
Janssen-Cilag GmbH	21.08.2023
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)	21.08.2023
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	21.08.2023

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Fr. Sellenthin	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Görgülü	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Flauaus	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Sternberg	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG						
Fr. Dr. Sünwoldt	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Kudernatsch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Fr. Dr. Zeier	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dykukha	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Janssen-Cilag GmbH						
Hr. Dr. Sindern	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Heck	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)						
Hr. Prof. Dr. Stumm	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	21. August 2023
Stellungnahme zu	Upadacitinib/Rinvoq Vorgangsnummer 2023-05-01-D-926
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zu der am 1. August 2023 veröffentlichten Nutzenbewertung nach §35a SGB V (Bericht-Nr. 1604) durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Upadacitinib (Rinvoq®) in der Indikation Morbus Crohn (1).</p> <p>Die Nutzenbewertung des IQWiG bezieht sich auf das folgende Anwendungsgebiet: Upadacitinib ist zugelassen zur Behandlung des mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben (2).</p> <p>Der G-BA hat folgende Subpopulationen und zweckmäßige Vergleichstherapien (ZVT) für das Indikationsgebiet festgelegt:</p> <p>Population A: 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</p> <ul style="list-style-type: none">- ein TNF-α-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Population B: Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben</p> <ul style="list-style-type: none">- ein TNF-α-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab) <p>Zusammenfassung zu allgemeinen Aspekten</p> <p>Morbus Crohn (MC) ist eine chronische, in Schüben verlaufende Darmerkrankung, die durch Entzündungen im Darm und Schädigungen des Darmepithels pathologisch gekennzeichnet ist und Patienten bereits in jungen Jahren treffen kann (3, 4). Das Befallsmuster und das Ausmaß des Befalls variieren stark und prinzipiell können alle Abschnitte des Gastrointestinaltrakts (vom Mund bis zum Anus) in unterschiedlicher Kombination befallen sein (5). Die Erkrankung belastet die Betroffenen dabei nicht nur physisch durch starke und krampfartige abdominale Schmerzen, Diarrhö, unkontrollierten Stuhldrang, Gewichtsverlust und Fatigue (5-7), sondern beeinträchtigt auch stark die Lebensqualität, das soziale und psychische Wohlergehen, sowie die Fähigkeit den normalen Lebensalltag zu bewältigen (8). Der chronische und unvorhersehbare Verlauf der Erkrankung ist bei den Betroffenen mit erheblichen psychosozialen Belastungen verbunden und bedeutet meist eine</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>jahrzehntelange Beeinträchtigung aller Lebensbereiche. Sportliche Aktivitäten, Reisen, Partnerschaften, die Bewältigung des Berufsalltags und damit die Fähigkeit zur unabhängigen Lebensführung sind eingeschränkt und werden von der Erkrankung stark beeinträchtigt (8-10).</p> <p>Die Therapieoptionen für MC sind beschränkt und es besteht nach wie vor ein hoher Bedarf an innovativen Therapiemöglichkeiten, da ein großer Anteil der Patienten auf die Therapie unzureichend anspricht bzw. das Ansprechen verliert und somit eine langanhaltende Remission nicht erreicht werden kann (11-16), und dies trotz der in der Versorgung regelhaft angewendeten Hochdosierungen der zugelassenen Biologika (17-19).</p> <p>Upadacitinib trägt als zugelassener oraler JAK-Inhibitor im Morbus Crohn maßgeblich zur Deckung des therapeutischen Bedarfs der Patienten mit dieser stark belastenden chronischen Erkrankung bei. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Upadacitinib bei Patientinnen und Patienten mit Morbus Crohn wurde im Rahmen der zulassungsrelevanten Phase-III-Induktionsstudien U-EXCEL und U-EXCEED sowie der Phase-III-Erhaltungsstudie U-ENDURE gegenüber Placebo untersucht. Wie im Nutzendossier dargestellt, konnten in den patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkten signifikante Verbesserungen gegenüber Placebo gezeigt werden.</p> <p>Die im Nutzendossier dargestellten Daten zeigen, dass durch den raschen Wirkeintritt von Upadacitinib signifikant mehr Patienten ein schnelles klinisches Ansprechen (zu Woche 2) sowie eine klinische Remission (zu</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Woche 4) erreichen. Diese Vorteile zeigen sich sowohl bereits nach der Induktionsphase als auch nach der Erhaltungsphase. Zudem konnten für die Mehrheit der Patienten statistisch signifikante und langanhaltende Vorteile bei der steroidfreien klinischen Remission von Upadacitinib im Vergleich zu Placebo gezeigt werden. Die Ergebnisse bestätigen, dass Upadacitinib bei Patienten mit Morbus Crohn zu einer schnellen und umfassenden Symptomlinderung sowie zu einer anhaltenden Krankheitskontrolle, auch ohne den Einsatz von Kortikosteroiden führt. Zudem erreichten signifikant mehr Patienten unter Upadacitinib im Vergleich zu Placebo das langfristige Therapieziel einer Mukosaheilung. Dadurch können weitere Schädigungen des Darms verhindert und der Verlauf dieser schwerwiegenden chronischen Erkrankung begünstigt werden. Dies stellt für die Patienten eine bedeutende Verbesserung des Krankheitsverlaufs dar und hebt den therapierelevanten Nutzen einer Upadacitinib-Behandlung deutlich hervor. Zudem trägt Upadacitinib maßgeblich zur Verbesserung und Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei und ermöglicht es MC-Patienten ihrem Alltag nachzugehen. Insgesamt verdeutlichen die Studienergebnisse die schnelle und sehr hohe Wirksamkeit bei einer gut untersuchten Sicherheit, was das günstige Nutzen-Risiko-Profil von Upadacitinib deutlich hervorhebt.</p> <p>Insgesamt stellt Upadacitinib als erster zugelassener JAK-Inhibitor im Morbus Crohn eine neue, orale Therapieoption zur Behandlung dieser stark belastenden chronischen Erkrankung dar und deckt somit den therapeutischen Bedarf an schnellwirksamen und langanhaltenden Behandlungsalternativen. Daher können die langfristigen Therapieziele</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der anhaltenden klinischen Remission möglichst ohne den zusätzlichen Einsatz von Kortikosteroiden, die Verbesserung der Lebensqualität und eine mukosale Heilung erreicht werden.</p> <p>Die Stellungnahme von AbbVie bezieht sich auf die folgenden Sachverhalte:</p> <ul style="list-style-type: none">• Darstellung der Zielpopulation von Upadacitinib• Darstellung der Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen• Beachtung der Rabatte auf Basis des Festbetrags in den Therapiekosten	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.2, II.6, II. 12	<p>Darstellung der Zielpopulation von Upadacitinib</p> <p>Das IQWiG sieht durch die Änderung in Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) der Fachinformation von Upadacitinib eine Einschränkung der Zielpopulation und weist gleichzeitig darauf hin, dass sich dadurch weniger Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ergeben.</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Zunächst macht AbbVie darauf aufmerksam, dass gemäß der Entscheidung der europäischen Kommission (EU-Kommission) keine Änderungen in Bezug auf Abschnitt 4.1 (Anwendungsgebiete) der Fachinformation von Upadacitinib vorgenommen wurden. Die zugelassenen Anwendungsgebiete von Upadacitinib sind weiterhin unverändert (2).</p> <p>Wie vom IQWiG angemerkt, betreffen die Aktualisierungen den Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) der Fachinformation für Upadacitinib. AbbVie merkt an, dass durch die Anpassung des Abschnitts 4.4 der Fachinformation Patientinnen und Patienten nicht per se von der Behandlung mit Upadacitinib</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ausgeschlossen werden, sondern die „besonderen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ von Upadacitinib von den behandelnden Ärztinnen und Ärzte bei der Behandlung von Risikopatienten berücksichtigt werden sollten (2). Hierbei wird behandelnden Ärzten und Ärztinnen empfohlen bei Patientinnen und Patienten mit Risikofaktoren eine individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung von Upadacitinib vorzunehmen und zu prüfen, ob es geeignetere Behandlungsoptionen gibt (20). Insbesondere der Hinweis, dass Upadacitinib nur angewendet werden sollte, wenn keine geeigneteren Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen, macht deutlich, dass Upadacitinib bei diesen Patienten nicht kontraindiziert ist und nach Ausschluss von Therapiealternativen trotzdem angewendet werden kann (2, 21). Die individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung und gemeinsame Entscheidungsfindung zwischen den Behandelnden und Patienten sind zentrale Maßgaben, die von medizinischen Fachverbänden in ihren Behandlungsempfehlungen und -leitlinien geteilt und kommuniziert werden (2, 22-25).</p> <p>Aus den genannten Gründen ist AbbVie der Ansicht, dass die Kritik des IQWiG nicht nachvollziehbar ist. Da keine Änderungen in Abschnitt 4.1 der Fachinformation von Upadacitinib vorgenommen wurden, hat sich die zugelassene Patientenpopulation für Morbus Crohn nicht verändert.</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co KG

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fazit:</p> <p>AbbVie weist darauf hin, dass die endgültige Entscheidung der EU-Kommission zu berücksichtigen ist. Da keine Änderungen in Bezug auf Abschnitt 4.1 (Anwendungsgebiete) der Fachinformation von Upadacitinib vorgenommen wurden, ist die zugelassene Patientenpopulation für Morbus Crohn unverändert.</p>	
S. 2, II.15	<p>Darstellung der Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen</p> <p>Das IQWiG kommentiert, dass für Upadacitinib gemäß Fachinformation Kosten für das durchzuführende Screening auf eine virale Hepatitis und Kosten für die Überwachung einer möglichen Reaktivierung anfallen, die nicht veranschlagt werden.</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Gemäß der Fachinformation zu Upadacitinib fällt die Testung auf eine HBV-Infektion bei betroffenen Patientinnen und Patienten regelhaft einmalig vor Behandlungsbeginn an (2). Dies wurde bereits in vorherigen Beschlüssen des G-BA zu Upadacitinib reflektiert (26-28). Des Weiteren wird angemerkt, dass das Screening auf eine vorliegende HBV-Infektion ebenfalls vor dem Behandlungsbeginn der Wirkstoffe Adalimumab und Infliximab anfällt (29, 30).</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fazit:</p> <p>Die zusätzlichen GKV-Kosten für das Screening einer vorliegenden HBV-Infektion fallen einmalig vor Behandlungsbeginn für die Wirkstoffe Upadacitinib, Adalimumab und Infliximab an, und sind dementsprechend beim Betrachten der Kosten der Erhaltungstherapie nicht zu berücksichtigen.</p>	
S.2, II.15-16, II.18-19	<p>Beachtung der Rabatte auf Basis des Festbetrags in den Therapiekosten</p> <p>Das IQWiG verweist darauf, dass die Arzneimittelkosten für Adalimumab und Infliximab (i.v.) wegen der nicht berücksichtigten Rabatte auf Basis des Festbetrags überschätzt sind.</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Für Arzneimittel, für die ein Festbetrag auf Grund von § 35 SGB V festgesetzt ist, gelten nach § 130a Abs. 3 SGB V die Herstellerabschläge nach § 130a Abs. 1, 1a, 1b und 2 SGB V nicht. Die Abschläge nach § 130a Abs. 3b SGB V finden nur dann Anwendung, soweit mindestens zwei patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel mit unterschiedlichen Warenzeichen in Verkehr gebracht werden. Daher fallen Abschläge nach § 130a Abs. 3b SGB V für biotechnologische Original-Arzneimittel und</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sogenannte Biosimilars von vornherein nicht an. Lediglich im Falle von sogenannten Bioidenticals (wirkstoffgleichen biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln) können Abschläge nach § 130a Abs. 3b SGB V ausnahmsweise anfallen. Darüber hinaus können die Abschläge nach § 130a Abs. 3b SGB V durch eine entsprechende Senkung des Listenpreises vermindert werden oder gelten nicht, sofern der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer mindestens 30% niedriger ist als der gültige Festbetrag. Für alle Adalimumab- und Infliximab-Produkte im Markt gilt, dass entweder kein Herstellerrabatt gesetzlich vorgesehen ist oder dieser durch eine entsprechende Listenpreissenkung vermindert/abgelöst wurde. Damit fallen keine Herstellerrabatte für Adalimumab und Infliximab an. Sie sind daher bei der Kostenberechnung nicht zu berücksichtigen.</p> <p>Fazit:</p> <p>Es liegt aus Sicht von AbbVie keine Überschätzung der Arzneimittelkosten für Adalimumab und Infliximab vor.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Upadacitinib (Morbus Crohn) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGBV - Projekt: A23-38 - IQWiG-Berichte – Nr. 1604. 2023. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/954/>. [Zugriffsdatum: 08.08.2023]
2. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Fachinformation für RINVOQ® 15 mg/ 30 mg/ 45 mg Retardtabletten. Stand: April 2023.
3. Baumgart DCP, Sandborn WJP. Crohn's disease. *The Lancet (British edition)*. 2012;380(9853):1590-605.
4. Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nature Reviews Immunology*. 2014;14(5):329-42.
5. Sturm A, Atreya R, Bettenworth D, Bokemeyer B, Dignaß A, Eehalt R, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) – August 2021 – AWMF-Registernummer: 021-004. *Z Gastroenterol.* 2022;60(3):332-418.
6. Kitchen H, Farrar M, Al-Zubeidi T, Pegram H, Hunter T, Naegeli AN, et al. Patient's Perspective on Disease Burden, Remission Definition, and Symptoms Associated With Treatment Seeking: A Qualitative Study in Adult and Adolescent Patients With Crohn's Disease. *Crohn's & colitis 360*. 2020;2(2):otaa033-otaa.
7. Rubin DT, Sninsky C, Siegmund B, Sans M, Hart A, Bressler B, et al. International Perspectives on Management of Inflammatory Bowel Disease: Opinion Differences and Similarities Between Patients and Physicians From the IBD GAPPs Survey. *Inflammatory bowel diseases*. 2021;27(12):1942-53.
8. Burisch J, Weimers P, Pedersen N, Cukovic-Cavka S, Vucelic B, Kaimakliotis I, et al. Health-related quality of life improves during one year of medical and surgical treatment in a European population-based inception cohort of patients with Inflammatory Bowel Disease — An ECCO-EpiCom study. *Journal of Crohn's and colitis*. 2014;8(9):1030-42.
9. Mitropoulou M-A, Fradelos EC, Lee KY, Malli F, Tsaras K, Christodoulou NG, et al. Quality of Life in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Importance of Psychological Symptoms. *Curēus (Palo Alto, CA)*. 2022;14(8):e28502-e.
10. Kim YS, Jung S-A, Lee K-M, Park SJ, Kim TO, Choi CH, et al. Impact of inflammatory bowel disease on daily life: an online survey by the Korean Association for the Study of Intestinal Diseases. *Intestinal Research*. 2017;15(3):338-44.
11. Raine T, Danese S. Breaking Through the Therapeutic Ceiling: What Will It Take? *Gastroenterology (New York, NY 1943)*. 2022;162(5):1507-11.
12. Hazel K, O'Connor A. Emerging treatments for inflammatory bowel disease. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2020;11:2040622319899297-.
13. Ben-Horin S, Kopylov U, Chowers Y. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. *Autoimmunity reviews*. 2014;13(1):24-30.
14. Côté-Daigneault J, Bouin M, Lahaie R, Colombel J-F, Poitras P. Biologics in inflammatory bowel disease: what are the data? *United European Gastroenterology Journal*. 2015;3(5):419-28.

15. Roda G, Jharap B, Neeraj N, Colombel J-F. Loss of Response to Anti-TNFs: Definition, Epidemiology, and Management. *Clinical and translational gastroenterology*. 2016;7(1):e135-e.
16. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *The New England journal of medicine*. 2016;375(20):1946-60.
17. Panaccione R, Lee W-J, Clark R, Kligys K, Campden RI, Grieve S, et al. Dose Escalation Patterns of Advanced Therapies in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: A Systematic Literature Review. *Advances in therapy*. 2023;40(5):2051-81.
18. Gesundheitsforen Leipzig GmbH. 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. 2022. Verfügbar unter: [Zugriffsdatum: 06. September 2022]
19. Kompetenznetz Darmerkrankungen. Projektbericht: Versorgungsrealität bei der Behandlung von Patient*innen mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn, Stand: 30. Oktober. 2022. 2022.
20. European Medicines Agency (EMA) EMA confirms measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders. 2023. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/janus-kinase-inhibitors-jaki-article-20-procedure-ema-confirms-measures-minimise-risk-serious-side_en.pdf. [Zugriffsdatum: 08.08.2023]
21. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Januskinase-Inhibitoren: Behandlung von Entzündungskrankheiten - Wirkstoff: Januskinase-Inhibitoren. 2023. Verfügbar unter: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/g-l/januskinase.html. [Zugriffsdatum: 08.08.2023]
22. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Annals of the rheumatic diseases*. 2023;82(1):3-18.
23. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, Ortolan A, Webers C, Baraliakos X, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Annals of the rheumatic diseases*. 2023;82(1):19-34.
24. European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). ECCO standpoint on JAK inhibitors in IBD. 2022. Verfügbar unter: <https://www.ecco-ibd.eu/publications/ecco-news/item/2022-2-ecco-standpoint-on-jak-inhibitors-in-ibd.html>. [Zugriffsdatum: 08.08.2023]
25. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I – systemic therapy. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2022;36(9):1409-31.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Upadacitinib (neues Anwendungsgebiet: ankylosierende Spondylitis). 2021. Verfügbar unter:

https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7673/2021-07-15_AM-RL-XII_Upadacitinib_D-639_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 09.08.2023]

27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, \geq 12 Jahre). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8266/2022-02-17_AM-RL-XII_Upadacitinib_D-712_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 09.08.2023]

28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa, vorbehandelt). 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9270/2023-02-16_AM-RL-XII_Upadacitinib-Colitis-ulcerosa_D-848_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 08.08.2023]

29. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation für Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze / Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigen. Stand: Juni 2021.

30. Janssen Biologics B.V. Fachinformation für REMICADE® 100 mg Pulver für ein zentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2022.

Datum	21 August 2023
Stellungnahme zu	Upadacitinib (RINVOQ®), Indikation: Morbus Crohn - Benennung der Arzneimittel gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V mit neuen Wirkstoffen, die in einer Kombinationstherapie mit Upadacitinib eingesetzt werden können
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Zu dieser Stellungnahme</p> <p>Die AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zum Entwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 01. August 2023 zur Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V – hier für Upadacitinib (RINVOQ®) im Indikationsgebiet „Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.“(1)</p> <p>Upadacitinib (RINVOQ®) wird angewendet zur Behandlung (2)</p> <ul style="list-style-type: none">- der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Upadacitinib (RINVOQ®) kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden.- der aktiven Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>diese nicht vertragen haben. Upadacitinib (RINVOQ®) kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden.</p> <ul style="list-style-type: none">- der aktiven nicht röntgenologischen axialen Spondyloarthritis bei erwachsenen Patienten mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die unzureichend auf nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben.- der aktiven ankylosierenden Spondylitis bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.- der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen.- 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.- 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.	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Morbus Crohn</p> <p>In der Indikation Morbus Crohn hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) folgende Subpopulationen für das Indikationsgebiet von Upadacitinib (RINVOQ®) festgelegt und die Kombinationspartner im Entwurf wie folgt benannt:</p> <p><u>Subpopulation A:</u></p> <p>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.(1)</p> <p><u>Kombinationspartner gemäß G-BA:</u></p> <p>Vedolizumab (Entyvio®), Risankizumab (Skyrizi®)</p> <p><u>Subpopulation B:</u></p> <p>Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben.(1)</p> <p><u>Kombinationspartner gemäß G-BA:</u></p>	<p>Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können</p> <p>Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:</p> <p>d) <u>Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben</u></p> <p>Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.</p> <p>e) <u>Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, das Ansprechen verloren oder dieses nicht vertragen haben</u></p> <p>Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.</p> <p>Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vedolizumab (Entyvio®), Risankizumab (Skyrizi®)</p> <p>AbbVie nimmt aus Gründen der Verfahrensvereinfachung und zur Verkürzung des Dokuments jeweils nur zur Definition der Kombinationspartner über alle Patientengruppen hinweg Stellung und verzichtet auf eine Stellungnahme je Patientengruppe, da dies die Länge der Stellungnahme vervielfacht hätte.</p>	<p>und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.</p>
<p>2. Stellungnahme zum rechtlichen Hintergrund</p> <p>Für den Wirkstoff Upadacitinib (RINVOQ®) gibt es keine Kombinationen mit anderen Wirkstoffen im Sinne des § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V. Die Benennung der oben genannten Kombinationspartner scheint auf der Basis des Konzepts der vom G-BA sog. „offenen Kombinationen“ zu erfolgen, siehe Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII/Anlage XIIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch: Ergänzung der Benennung von Kombinationen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V in bereits gefassten Beschlüssen, Seite 5, Abschnitt 2.3.(3). Diese „offenen Kombinationen“ als Kombinationstherapien im Sinne des § 35 Abs. 3 Satz 4 SGB V zu betrachten ist unzulässig.</p> <p>Nach § 35 Abs. 3 Satz 4 SGB V benennt der G-BA „alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können“.</p>	<p>Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können</p> <p>Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.</p> <p><u>Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels</u></p> <p>Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund der Benennung „offener“, also nicht in der Zulassung bzw. der Fachinformation eines Kombinationspartners benannter (bestimmter oder unbestimmter) Arzneimittelkombinationen ist ein Rechtsverständnis des G-BA, nach dem das Wort „können“ in § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V jede theoretisch denkbare Kombinationsmöglichkeit beschreibt, sofern sie nur nicht „aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung“ ausgeschlossen ist.</p> <p>Diese Auslegung des Wortes „können“ als „nicht ausdrücklich ausgeschlossen“ ist rechtswidrig. Der G-BA ist bei der Rechtsanwendung an alle anwendbaren gesetzlichen Vorgaben gebunden. Hierzu gehört insbesondere auch die für die Anwendung des gesamten SGB V maßgebliche Vorgabe des Qualitätsgebots in § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V, nach der Qualität und Wirksamkeit der GKV-Leistungen dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen müssen. Für die Nutzenbewertung, in deren Rahmen die Kombinationspartner benannt werden, ist dies zudem explizit in § 7 Abs. 2 AM-NutzenV geregelt.</p> <p>Der G-BA darf keine Regelung erlassen, die diesen gesetzlichen Vorgaben widerspricht. Eine Behandlung, die nicht dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht, unterfällt nicht dem GKV-Leistungskatalog und „kann“ daher auch im Sinne von § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V nicht zulasten der GKV eingesetzt werden. Der Versorgung im SGB V unterliegen nicht alle zugelassenen Arzneitherapien, sofern sie nicht ausgeschlossen sind, sondern nur solche Arzneitherapien, für die sich positiv feststellen lässt, dass sie dem allgemein anerkannten Stand</p>	<p>Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.</p> <p>Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der medizinischen Erkenntnisse entsprechen, für die insbesondere mit hinreichender Evidenz nachgewiesen ist, dass der Nutzen der Therapie ihre Risiken überwiegt.</p> <p>Mithin erstreckt sich auch der Regelungsauftrag des G-BA in § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V nur auf solche Kombinationen, die dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen. Dies ist auch für Arzneimittelkombinationen nur der Fall, „wenn dies durch wissenschaftlich einwandfrei geführte Studien nachgewiesen ist“ (ständige Rechtsprechung des Bundessozialgerichts seit BSG, Urteil vom 05.07.1995 – 1 RK 6/95 – Remedacen)(4).</p> <p>Hinsichtlich der Feststellung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse gibt § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V konkret vor, dass die Bestimmung der Kombinationstherapien „aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung“ erfolgt. Dies entspricht der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts, die anerkennt, dass mit der Zulassung grundsätzlich die Zweckmäßigkeit einer Arzneimitteltherapie im Rahmen des evidenzbasiert ermittelten allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse einhergeht.</p> <p>Bestätigt wird die Begrenzung der Kombinationsbenennungen auf Kombinationen neuer Arzneimittel, die der Nutzenbewertung des G-BA unterliegen, auch durch die mit dem ALBVVG erfolgte Klarstellung in § 35a Abs. 1d Satz 2 Nr. 2 SGB V, nach dem ein Antrag auf Feststellung eines beträchtlichen Zusatznutzens einer Kombination unzulässig ist, wenn ein Verfahren der Nutzenbewertung anhängig ist, im Zuge dessen der G-BA erstmalig über die Benennung der Arzneimittel mit neuen</p>	<p>Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.</p> <p>Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.</p> <p>Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> - eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder - keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird. <p>Bei Angaben zu „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombinationen kann das bewertete Arzneimittel aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie entsprechend dieser Angaben</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wirkstoffen, die auf Grund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können. Die Regelung, die nach dem Willen des Gesetzgebers lediglich klarstellenden Charakter hat (BT-Drucks. 20/6871, S. 35), will parallele Bewertungen von Kombinationen überflüssig machen (BT-Drucks. 20/6871, S. 35). Würde der Kombinationsabschlag auch für Arzneimittelkombinationen gelten, die nicht der Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 SGB V unterliegen, gäbe es aber keinen Grund für den Ausschluss ihrer Bewertung nach § 35a Abs. 1d SGB V während eines anderen, das Arzneimittel betreffenden Nutzenbewertungsverfahrens. Die Neuregelung ergibt nur Sinn unter der Prämisse, dass im Rahmen eines laufenden Nutzenbewertungsverfahrens auch die dem Kombinationsabschlag unterliegenden Kombinationsbehandlungen bewertet werden. Die Gesetzesbegründung ist insoweit ebenfalls sehr klar:</p> <p><i>„Ebenfalls unzulässig ist der Antrag nach Absatz 1d, wenn ein reguläres Nutzenbewertungsverfahren anhängig ist, im Zuge dessen der G-BA erstmalig über die Benennung der Kombinationsarzneimittel nach Absatz 3 Satz 4 beschließt (Nummer 2). Vor der Benennung durch den G-BA greift der Kombinationsabschlag nach § 130e Absatz 1 Satz 1 nicht. Kombinationen, die der G-BA benennt, bewertet er auch in seinem Beschluss nach Absatz 3 Satz 1. Somit gibt es in diesen Fällen keinen Grund für den pharmazeutischen Unternehmer, eine Feststellung nach Absatz 1d zu beantragen, selbst wenn diese unter Umständen früher</i></p>	<p>eingesetzt werden. Für die Benennung wird seitens des G-BA im Rahmen seines normgesetzgeberischen Gestaltungsermessens als eine vertretbare Auslegungsvariante diesbezüglich die Konstellation einer „bestimmten“ oder einer „unbestimmten“ Kombination zugrunde gelegt.</p> <p>Sofern eine Benennung als sog. bestimmte oder als sog. unbestimmte Kombination aufgrund fehlender Angaben zu einer Kombinationstherapie in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels entfällt, lässt die Nichtbenennung im Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V die Möglichkeit unberührt, dass das bewertete Arzneimittel zulassungsrechtlich in einer offenen Kombination eingesetzt werden kann.</p> <p><u>Kombinationspartner</u></p> <p>Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.</p> <p>Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>vorläge als der reguläre Nutzenbewertungsbeschluss.“</i> (BT-Drucks. 20/6871, S. 36) (5)</p> <p>Ein Verständnis, nach dem auch Kombinationen zu benennen sind, die nicht dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen, würde zudem zu rechtswidrigen Ergebnissen führen. Bereits die Verordnung der Kombination wäre rechtswidrig, womit in Folge dann auch die Rechtsgrundlage für die Erhebung eines Abschlages nach § 130e Abs. 1 SGB V entfällt.</p> <p>Entgehen könnte der pharmazeutische Unternehmer einer Zahlungspflicht im Fall rechtswidriger ärztlicher Verordnungen nur, indem er im Rahmen eines Antrags nach § 35a Abs. 1d SGB V für die nicht dem medizinischen Standard entsprechende Kombinationsbehandlung darlegt, dass sie einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt, was freilich gerade wegen der Nichterfüllung des medizinischen Standards unmöglich ist. Der G-BA kann jedoch durch eigene Untätigkeit pharmazeutischen Unternehmern nicht Unmögliches auferlegen.</p> <p>Die Benennung nur theoretisch möglicher Kombinationen ohne Berücksichtigung oder Prüfung der medizinischen Standards als Grundlage für eine Abschlagspflicht nach § 130e SGB V führt im Zusammenhang mit der kaum trennscharf möglichen Bestimmung des Kombinationseinsatzes anhand der nach § 130e Abs. 2 SGB V (i.d.F. ALBVVG) zur Verfügung stehenden Abrechnungsdaten praktisch dazu, dass andere Therapiesituationen, wie etwa dem medizinischen Standard entsprechende Therapieumstellungen vom Arzneimittel A auf Arzneimittel B, als Kombinationstherapien von A+B gewertet werden</p>	<p>Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.</p> <p>Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.</p> <p>Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.</p> <p>Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und so Abschlagsverpflichtungen für Therapieumstellungen entstehen, die dem Wortlaut des § 130e SGB V widersprechen. Die Vernachlässigung seiner Sorgfaltspflicht im Rahmen der Umsetzung seines gesetzlichen Auftrages aus § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V durch den G-BA hätte unzählige unnötige Rechtsstreitigkeiten zur Folge, die sich durch ein gesetzeskonformes Handeln des G-BA vermeiden ließen.</p> <p>In diesem Zusammenhang möchten wir darauf verweisen, dass der G-BA keine Kompetenz hat, durch sein Unterlassen die gesetzlich stets erforderliche Prüfung des medizinischen Standards und damit die Kompetenz zur Konkretisierung der Abschlagsverpflichtung an die verordnenden Ärzte zu delegieren. Weder § 35a noch § 130e SGB V enthalten eine Rechtsgrundlage für eine Beleihung der Ärzte mit der Entscheidung über eine Abschlagsverpflichtung pharmazeutischer Unternehmer. Im Gegenteil, § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V weist dem G-BA die Aufgabe zu, die Kombinationen zu bestimmen, die im Rahmen des SGB V aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung eingesetzt werden können. Dieser Aufgabe kann sich der G-BA weder dadurch entziehen, dass er die Prüfung unterlässt und an die Verordner und damit mittelbar auch an Krankenkassen, pharmazeutische Unternehmer und nicht zuletzt die Sozialgerichte delegiert.</p> <p>Insgesamt erachten wir den Verstoß gegen die gesetzliche Verpflichtung auf den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse als derart evident, dass wir uns rechtliche Schritte gegen die Benennung sog. „offener Kombinationen“ vorbehalten.</p>	<p>kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.</p> <p>Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.</p> <p><u>Benennung</u></p> <p>Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.</p> <p>Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Abschließend möchten wir darauf hinweisen, dass AbbVie sich durch die Regelungen des GKV-FinStG in seinen Grundrechten der Berufsfreiheit nach Art. 12 Abs. 1 GG und des Gleichheitssatzes nach Art. 3 Abs. 1 GG verletzt und unmittelbar, selbst und gegenwärtig betroffen sieht – und zwar durch die sog. Leitplanken-Regelungen in § 130b Abs. 3 SGB V, den erhöhten Herstellerabschlag in § 130a Abs. 1b SGB V samt dem bis 2026 verlängerten Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V sowie dem neu eingeführten Kombinationsabschlag in §§ 130e i.V.m. 35a Abs. 3 S. 4 SGB V und beim Bundesverfassungsgericht in Karlsruhe eine entsprechende Verfassungsbeschwerde eingereicht hat.</p>	<p><u>Ausnahme von der Benennung</u></p> <p>Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.</p> <p>Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.</p> <p><u>Rechtswirkungen der Benennung</u></p> <p>Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.</p> <p>Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 3	<p>3. Stellungnahme zu den benannten Kombinationstherapien</p> <p>Einsatz von Vedolizumab oder Risankizumab in Kombination mit Upadacitinib im Anwendungsgebiet Morbus Crohn</p> <p>Zulassung und Evidenz</p> <p><u>Zulassungsstatus und Warnhinweise von Upadacitinib</u></p> <p>Gemäß Abschnitt 4.1. „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation von Upadacitinib kann Upadacitinib 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, angewendet werden. Hieraus ist nicht abzuleiten, dass Upadacitinib in Kombination mit anderen Im-Immunsuppressiva zugelassen ist und eingesetzt werden darf. In Abschnitt 4.4. der Fachinformation wird explizit davor gewarnt, Upadacitinib in Kombination mit anderen potenten Immunsuppressiva, zu denen Vedolizumab und Risankizumab gehören, anzuwenden, da diese Kombinationen nicht in klinischen Studien untersucht wurden und das Risiko einer zusätzlichen</p>	<p>Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können</p> <p>Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:</p> <p>a) <u>Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben</u></p> <p>Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.</p> <p>b) <u>Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, das Ansprechen verloren oder dieses nicht vertragen haben</u></p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>immunsuppressiven Wirkung nicht ausgeschlossen werden kann. Upadacitinib darf somit nicht mit Vedolizumab oder Risankizumab kombiniert angewendet werden. Zudem finden sich in Abschnitt 5.1. der Fachinformation keine Daten zu klinischen Zulassungsstudien von Upadacitinib in Kombination mit anderen potenten Immunsuppressiva wie Vedolizumab oder Risankizumab. Hieraus ist ebenfalls zu schließen, dass Upadacitinib nicht in Kombination mit Vedolizumab oder Risankizumab zugelassen ist(2).</p> <p><u>Zulassungsstatus und Warnhinweise der vom G-BA benannten Kombinationspartner</u></p> <p>a) Vedolizumab ist gemäß Fachinformation Abschnitt 4.1. „Anwendungsgebiete“ angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNFα)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen. Hieraus lässt sich nicht ableiten, dass Vedolizumab in Kombination mit anderen Immunsuppressiva wie Upadacitinib zugelassen ist. Zudem finden sich keine Daten zu klinischen Studien von Vedolizumab in Kombination mit Upadacitinib in der Fachinformation im Abschnitt 5.1. Hieraus ist ebenfalls zu</p>	<p>Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.</p> <p>Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>schließen, dass Vedolizumab nicht in Kombination mit Upadacitinib zugelassen ist (6, 7).</p> <p>b) Risankizumab ist gemäß Fachinformation Abschnitt 4.1. „Anwendungsgebiete“ angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen, diese(s) nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen. Hieraus lässt sich nicht ableiten, dass Risankizumab in Kombination mit anderen Immunsuppressiva wie Upadacitinib zugelassen ist. Zudem finden sich keine Daten zu klinischen Studien von Risankizumab in Kombination mit Upadacitinib in der Fachinformation im Abschnitt 5.1. Hieraus ist ebenfalls zu schließen, dass Risankizumab nicht in Kombination mit Upadacitinib zugelassen ist (8, 9).</p> <p>Leitlinien und Versorgung</p> <p>In der S3-Leitlinie zum Morbus Crohn wird bei unzureichendem Ansprechen auf einen Wirkstoff eine Dosisoptimierung oder der Wechsel auf einen anderen Wirkstoff, nicht aber die Kombination zweier zielgerichteter immunmodulierenden Therapien empfohlen. Außerdem wird in der Leitlinie betont, dass das Risiko für</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>opportunistische Infektionen unter immunsuppressiver Therapie, insbesondere unter Mehrfachimmunsuppression, signifikant erhöht ist(10). Auch aus Sicht der medizinischen Versorgung ergibt sich die Zweckmäßigkeit einer Kombination von Upadacitinib mit Vedolizumab oder Risankizumab nicht. Eine additive, anhaltende immunsuppressive Wirkung durch eine simultane Anwendung mehrerer zielgerichteter, immunmodulierender Therapien wie Vedolizumab, Risankizumab oder Upadacitinib kann aufgrund fehlender klinischer Daten nicht ausgeschlossen werden und stellt somit potenziell ein Risiko für die Patientensicherheit dar, beispielsweise durch ein erhöhtes Infektionsrisiko. Des Weiteren gibt es keine klinischen Studien, in denen die Kombination der benannten Wirkstoffe untersucht wurde. Das durch die Zulassungsbehörden bewertete Nutzen-Risiko Profil schloss eine kombinierte Anwendung dieser Wirkstoffe – und hieraus potenziell zu erwartende Kontraindikationen – nicht ein.</p> <p>Fazit</p> <p>Bei der Kombination von Upadacitinib mit Vedolizumab sowie der Kombination von Upadacitinib mit Risankizumab handelt es sich nicht um eine arzneimittelrechtlich zugelassene Kombination. Eine Benennung als Kombinationstherapie nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V wäre damit gesetzeswidrig – s. hierzu auch Abschnitt 2, Allgemeiner Teil. Darüber hinaus geht weder aus den</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zulassungsstudien noch den Zulassungsdokumenten eine Zweckmäßigkeit dieser Therapie hervor. Auch medizinische Leitlinien liefern dafür keine Hinweise.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung</p> <p>AbbVie fordert deshalb den G-BA auf, die Kombination von Upadacitinib mit Vedolizumab und die Kombination von Upadacitinib mit Risankizumab im Anwendungsgebiet Morbus Crohn nicht als Kombination im Sinne des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V zu benennen und nicht in die Anlage XIIa der Arzneimittel-Richtlinie einzufügen.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Entwurf für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6604/2023-05-01_Benennung-Kombinationen-Entwurf-SNV_Upadacitinib_D-926.pdf. [Zugriffsdatum: 04.08.2023]
2. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation für RINVOQ® 15 mg/30 mg/45mg Retardtabletten. Stand: April 2023.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII/Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch: Ergänzung der Benennung von Kombinationen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V in bereits gefassten Beschlüssen. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9611/2023-06-27_AM-RL-Anlage-XIIa_SN_Ergaenzung-Benennung-Kombinationen-gefasste-Beschluesse_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 07.08.2023]
4. Bundessozialgericht (BSG). BSG Urteil vom 05.07.1995 - 1 RK 6/95 (Hessen). 1995. Verfügbar unter: <https://dejure.org/dienste/vernetzung/rechtsprechung?Gericht=BSG&Datum=05.07.1995&Aktenzeichen=1%20RK%206/95>. [Zugriffsdatum: 07.08.2023]
5. Deutscher Bundestag. Gesetzentwurf der Bundesregierung - Entwurf eines Gesetzes zur Bekämpfung von Lieferengpässen bei patentfreien Arzneimitteln und zur Verbesserung der Versorgung mit Kinderarzneimitteln (Arzneimittel-Lieferengpassbekämpfungs- und Versorgungsverbesserungsgesetz – ALBVVG) - 20. Wahlperiode - Drucksache 20/6871 - 17.05.2023. 2023. Verfügbar unter: <https://dserver.bundestag.de/btd/20/068/2006871.pdf>. [Zugriffsdatum: 07.08.2023]
6. Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co K.G. Fachinformation für Entyvio® 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2023.
7. Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co K.G. Fachinformation für Entyvio® 108 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Fertigen. Stand: April 2023.
8. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation für Skyrizi® 600 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2023.
9. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation für Skyrizi® 360 mg Injektionslösung in einer Patrone. Stand: Februar 2023.
10. Sturm A, Atreya R, Bettenworth D, Bokemeyer B, Dignaß A, Eehalt R, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) – August 2021 – AWMF-Registernummer: 021-004. Zeitschrift für Gastroenterologie. 2022;60(3):332-418.

5.2 Stellungnahme der Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Datum	10.08.2023
Stellungnahme zu	Upadacitinib/Rinvoq®
Stellungnahme von	Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG Potsdamer Str. 125 10783 Berlin Deutschland

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG (nachfolgend Takeda) hat das Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (nachfolgend AbbVie) und die Nutzenbewertung des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum laufenden Verfahren von Upadacitinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen, diese(s) nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen, zu Kenntnis genommen (1).</p> <p>Takeda vermarktet das Arzneimittel Vedolizumab (Entyvio®), welches unter anderem für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die entweder auf eine konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNFα)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen, zugelassen ist. Somit überlappen sich die Indikationsgebiete von Upadacitinib und Vedolizumab. Folgerichtig ist Vedolizumab vom G-BA als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) im vorliegenden Verfahren festgelegt worden (2). Gemäß dem 5. Kapitel §19 Absatz 1 Satz 1 VerfO ist Takeda somit als betroffener pharmazeutischer Unternehmer zur Stellungnahme berechtigt (3).</p>	

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Von diesem Recht macht Takeda Gebrauch und nimmt nachfolgend Stellung zur Nutzenbewertung des IQWiG für den Wirkstoff Upadacitinib.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
II. 11	<p><u>IQWiG:</u></p> <p>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</p> <p>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).</p> <p>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</p>	<p>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</p> <p>a) <u>Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben</u> ca. 11 400 – 21 350 Patientinnen und Patienten</p> <p>b) <u>Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder dieses nicht vertragen haben</u> ca. 7 500 – 14 000 Patientinnen und Patienten</p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p>

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gegebene Biologikum nicht ausreichend bei ihnen anspricht. Dies würde zu einer Unterschätzung der Population der Fragestellung 2 führen.</p> <p>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.</p> <p><u>Anmerkung Takeda:</u></p> <p>Takeda stimmt der Einschätzung des IQWiGs in diesen Punkten zu. Insbesondere die Annahme, dass Patienten ohne Therapiewechsel automatisch Fragestellung 1 zuzuordnen sind, führt zu erheblicher Verzerrung. Gemäß einer Krankenkassendatenanalyse aus den USA (4) verzeichnen 62% aller Morbus Crohn-Patienten innerhalb des ersten Jahres ein unzureichendes Ansprechen auf Biologika; definiert als mangelnde Adhärenz, Therapiewechsel, Hinzunahme einer neuen konventionellen Therapie, Dosisescalation des</p>	<p>Den Angaben werden die Patientenzahlen aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.</p> <p>Die Anzahl der Patientinnen und Patienten ist insgesamt mit Unsicherheiten behaftet. Durch die Operationalisierung der Patientenpopulation b als solche mit einem Therapiewechsel von einem Biologikum zu einem anderen, ergibt sich eine tendenzielle Unterschätzung für diese Patientenpopulation. Durch die Operationalisierung der Patientenpopulation a als Anteilswert der Patientinnen und Patienten, die ein Biologikum nicht wechselten, ergibt sich eine tendenzielle Überschätzung für diese Patientenpopulation. Das quantitative Ausmaß der Unter- bzw. Überschätzung kann nicht abschließend beurteilt werden.</p>

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Biologikums, Hinzunahme oder Dosisescalation oraler Glukokortikoide, Nutzung neuer Schmerzmedikation oder einer Operation bei Morbus Crohn. Demnach ist ein Großteil der Patienten innerhalb eines Jahres bereits Fragestellung 2 zuzuordnen.</p> <p>Ferner sollten nur Patienten betrachtet werden, die in dem Betrachtungsjahr erstmalig auf ein Biologikum eingestellt werden, da für diese Patienten ein Behandlungsbedarf mit aktiver Erkrankung gemäß Zulassung angenommen werden kann.</p> <p>In Folge dieser Fehlbetrachtung wird Fragestellung 1 wesentlich überschätzt und Fragestellung 2 hingegen relevant unterschätzt.</p> <p>Takeda schlägt daher vor diese Verzerrung vereinfacht zu beheben, indem statt der von AbbVie vorgenommenen Aufteilung der Fragestellungen (60,4% vs. 39,6%) die Rate unzureichenden Ansprechens aus der Publikation von Gible et al. (4) zugrunde gelegt wird.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>...</p>	

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In Anbetracht der wesentlichen Limitationen der vorliegenden Herleitung bei der Bestimmung der Anteile für Fragestellung 1 und 2 wird empfohlen, die Aufteilung stattdessen auf Grundlage des unzureichenden Ansprechens bei Biologika in Morbus Crohn anhand der Publikation von Gibble et al. (4) vorzunehmen:</p> <p>Fragestellung 1: 38% = 7.173 – 13.429 Patienten</p> <p>Fragestellung 2: 62% = 11.703 – 21.911 Patienten</p>	
	<p>Entwurf für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V</p> <p>Der G-BA benennt Vedolizumab auch als potentiellen Kombinationspartner von Upadacitinib in beiden der bewerteten Anwendungsgebiete.</p> <p><u>Anmerkung Takeda:</u></p>	<p>Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können</p> <p>Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:</p> <p>a) <u>Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben</u></p>

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aus Sicht von Takeda entspricht die Nennung von Vedolizumab als Kombinationspartner nicht den gesetzlichen Vorgaben des § 35a Abs. 3 S. 4 SGB V.</p> <p>Dies folgt bereits daraus, dass die Zulassungen von Vedolizumab eine Kombination mit Upadacitinib nicht vorsieht. Umgekehrt sieht auch die Zulassung von Upadacitinib keine Kombination mit Vedolizumab vor. Nach unserer Auffassung setzt die rechtmäßige Benennung eines Arzneimittels als Kombinationspartner nach § 35a Abs. 3 S. 4 SGB V positiv die Zulässigkeit der Kombination in der Fachinformation der betroffenen Arzneimittel voraus. Dies folgt aus dem Wortlaut des § 35a Abs. 3 S. 4 SGB V: „aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können“. Der G-BA geht hier in seinem Entwurf offenbar davon aus, dass es ausreichend ist, dass die Kombination nicht ausdrücklich ausgeschlossen ist (sog. „offene Kombinationen“). Dieses Verständnis ist nach der von Takeda vertretenen Auffassung jedoch zu weit und nicht von der Ermächtigungsnorm des § 35a Abs. 3 S. 4 SGB V gedeckt.</p>	<p>Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.</p> <p>b) <u>Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, das Ansprechen verloren oder dieses nicht vertragen haben</u></p> <p>Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.</p> <p>Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.</p>

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auch die Leitlinien empfehlen keine Kombination der betroffenen Wirkstoffe (5). Studien für den Kombinationseinsatz sind Takeda nicht bekannt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Benennung von Vedolizumab als Kombinationspartner ist zu streichen.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1604; Upadacitinib (Morbus Crohn) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Stand: 27.07.2023. 2023.
2. Gemeinsamer B. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: Morbus Crohn, vorbehandelt); Zweckmäßige Vergleichstherapie; Stand: Dezember 2022. 2022.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, in Kraft getreten am 22. Juli 2023. 2023.
4. Gible TH, Naegeli AN, Grabner M, Isenberg K, Shan M, Teng CC, et al. Identification of inadequate responders to advanced therapy among commercially-insured adult patients with Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States. *BMC Gastroenterol.* 2023;23(1):63.
5. Sturm A, Atreya R, Bettenworth D, Bokemeyer B, Dignaß A, Eehalt R, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). AWMF online. 2021.

5.3 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	21.08.2023
Stellungnahme zu	Upadacitinib (RINVOQ®)
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>MSD Sharp & Dohme GmbH vertreibt als forschendes Pharmaunternehmen Arzneimittel in der Indikation Morbus Crohn, und nimmt im Verfahren zu Upadacitinib wie folgt Stellung.</p> <p>Am 1. August 2023 veröffentlichte der G-BA auf seiner Webseite im Rahmen der frühen Nutzenbewertung die Dossierbewertung zu Upadacitinib (Krankheiten des Verdauungssystems) des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [1].</p> <p>RINVOQ wird angewendet zur Behandlung des mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben [2].</p>	
<p>Allgemeine Anmerkung zum therapeutischen Bedarf</p> <p>Der pU führt aus, 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 [1].</p> <p><u>Anmerkung:</u></p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
MSD stimmt zu, dass für Patient:innen mit mittelschwerem und schwerem Morbus Crohn ein Bedarf an langfristigen Therapien mit gutem Nebenwirkungsprofil besteht, die den fortschreitenden Progress der Erkrankung aufhält und mit der die Patient:innen eine langanhaltende Remission erreichen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2023). Upadacitinib (Morbus Crohn) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. IQWiG-Berichte Nr. 1604. Stand: 27.07.2023. [Zugriff: 21.08.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6603/2023-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Upadacitinib_D-926.pdf.
2. Abbvie (2023). Fachinformation RINVOQ® 15 mg / 30 mg / 45 mg Retardtabletten. Stand: Juli 2023. [Zugriff: 21.08.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

5.4 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH

Datum	21.08.023
Stellungnahme zu	Upadacitinib/RINVOQ® Vorgangsnummer 2023-05-01-D-926
Stellungnahme von	Janssen-Cilag GmbH Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund:</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01.08.2023 die Nutzenbewertung für den Wirkstoff Upadacitinib (RINVOQ®) der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (AbbVie) veröffentlicht (1).</p> <p>Die Janssen-Cilag GmbH (Janssen) ist Zulassungsinhaberin des Arzneimittels Stelara® (Ustekinumab), das indiziert ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die entweder auf eine konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNFα)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen (2) und sieht sich vor diesem Hintergrund als zur schriftlichen Stellungnahme berechtigt an.</p>	
<p>Janssen nimmt zu der am 01.08.2023 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Upadacitinib (RINVOQ®) (Vorgangsnummer 2023-05-01-D-926) Stellung.</p> <p>Die Stellungnahme durch Janssen erfolgt zu folgendem Thema:</p> <ul style="list-style-type: none">• Beschreibung der vom Hersteller durchgeführten Routedatenanalyse zur Ermittlung des Anteils der Patienten in der Population A bzw. B	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite II.9, Zeile 15-27 und Seite II.11 Zeile 17-22	<p>Zitat des IQWiG:</p> <p><i>„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 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. [...] 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).“</i></p> <p>[...]</p> <p><i>„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.“</i></p> <p>Anmerkung:</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auf Basis der Beschreibung der vom Hersteller durchgeführten Routinedatenanalyse zur Ermittlung des Anteils der Patienten in der Population A bzw. B sind das Vorgehen und die vom IQWiG geäußerte Kritik nicht gänzlich nachvollziehbar. Es ist beispielsweise unklar, ob über den Zeitpunkt der Diagnosestellung oder dokumentierte Vortherapien sichergestellt wurde, dass alle Patienten ohne Wechsel des Biologikums im Zeitraum 2016 bis 2020, nicht vor 2016 bereits die Therapie gewechselt hatten und somit der Population B zuzuordnen gewesen wären. Es bleibt zudem unklar, welche Beobachtungszeit das IQWiG als adäquat betrachtet hätte, um den Kritikpunkten zu begegnen. Die vom Hersteller angesetzten 5 Jahre (unter Annahme, dass der Beobachtungszeitraum vom 01.01.2016 bis 31.12.2020 reicht) entsprechen einem üblichen (Langzeit-)Follow-up in der Indikation, das meist zwischen einem bis fünf Jahren beträgt (3).</p>	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *IQWiG-Berichte - Nr. 1604 - Upadacitinib (Morbus Crohn) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A23-38. Version 1.0. Stand: 27.07.2023. 2023* [abgerufen am: 18.08.2023].
2. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation Stelara STELARA® 45 mg Injektionslösung, STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand Mai 2023. 2023.*
3. Janssen LM, Creemers RH, van Bodegraven AA, Pierik MJ. *A Systematic Review on Long-Term Efficacy Outcome Measures in Crohn's Disease Patients.* Journal of Crohn's and Colitis. 2023.

5.5 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Datum	<< 22. August 2023 >>
Stellungnahme zu	<< Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: Morbus Crohn, vorbehandelt)>>
Stellungnahme von	<< Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)>>

Stellungnahme zu allgemeinen und spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGVS, Prof. Dr. med. Andreas Sturm

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Morbus Crohn (MC) ist eine chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED), bei der rezidivierende oder permanent aktive Entzündungen des Darms auftreten. Die Entzündungen verlaufen durch alle Gewebsschichten der Darmwand und lassen so Fisteln entstehen. Der MC zeigt typischerweise ein diskontinuierliches Befallsmuster, wobei prinzipiell alle Abschnitte des Gastrointestinaltrakts in unterschiedlicher Kombination und Stärken befallen sein können (1). Die Erkrankung belastet die Patienten nicht nur physisch durch abdominale Schmerzen, Diarrhö, Gewichtsverlust und Fatigue, sondern schränkt diese oftmals sämtliche Lebensbereiche ein. Die Erkrankung beeinträchtigt die Lebensqualität, das soziale und psychische Wohlergehen der Betroffenen, sowie die Fähigkeit den Lebensalltag zu bewältigen (2). Bedingt durch seine heterogenen Pathomechanismen und genetischen Variabilitäten gibt es viele unterschiedliche Verlaufsformen der Erkrankung, in mehr als 50% der Fälle hat der MC aber einen progressiven und destruktiven Krankheitsverlauf, was seine Behandlung erschwert. Um Krankheitsschübe und Komplikationen im Darmbereich zu vermeiden, ist bei Krankheitsbeginn eine sofortige und langfristige Behandlung notwendig (1). Eine MC-Therapie soll neben der Symptomkontrolle auch die Progression der Erkrankung langfristig aufhalten, Schädigungen des Darms verhindern, die Lebensqualität normalisieren sowie eine Mukosaheilung erreichen (3). Eine langanhaltende Remission wird, trotz bisher verfügbarer Therapieoptionen, nicht ausreichend erreicht; ein hoher Anteil der Patienten spricht nur unzureichend auf die vorhandenen Therapien an</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGVS, Prof. Dr. med. Andreas Sturm

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bzw. verliert das Ansprechen. Die für die Behandlung des mittelschweren bis schwer aktivem MC, zugelassenen Biologika (TNF-α, Integrin- und Interleukin (IL)-12/-23-Inhibitoren) erreichen nur bedingt eine komplette Remission inklusive Mukosaheilung (3). Entsprechend besteht weiterhin ein hoher Bedarf an hochwirksamen, innovativen Therapiealternativen mit gutem Nebenwirkungsprofil, damit die langfristigen Therapieziele der anhaltenden klinischen, kortisonfreien Remission, verbunden mit einer Normalisierung der Lebensqualität und einer mukosalen Heilung erreicht werden können.</p> <p>Die Pathogenese des MC ist noch nicht vollständig geklärt. An der Entstehung der Erkrankung ist ein komplexes Zusammenspiel aus genetischen Faktoren, Umwelteinflüssen, einer veränderten Zusammensetzung des intestinalen Mikrobioms und einer Fehlregulation des mukosalen Immunsystems beteiligt (1). Beim MC, wie auch bei anderen immunvermittelten, inflammatorischen Erkrankungen erfolgt die Übertragung pro-entzündlicher extrazellulärer Signale durch den Januskinase (JAK)-Signal Transducers and Activators of Transcription (STAT)-Signalweg, der eine zentrale Rolle bei der Regulierung und Aufrechterhaltung grundlegender biologischer Prozesse einnimmt, darunter die Zellproliferation und -differenzierung, Migration und Apoptose. Dieser Signalweg vermittelt die Informationsweitergabe durch zahlreiche Zytokine, Wachstumsfaktoren, Interferone und Interleukine (4). Die JAK gehören zu einer Familie von intrazellulären Tyrosinkinase (TYK), bestehend aus den vier Mitgliedern JAK1, JAK2, JAK3 und TYK2. Zusammen mit den sieben STAT-Proteinen, STAT-1, -2, -</p>	

Stellungnehmer: DGVS, Prof. Dr. med. Andreas Sturm

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3, -4, -5a, -5b und 6 bilden sie den intrazellulären Teil des JAK-STAT-Signalwegs (4).</p> <p>Upadacitinib ist ein selektiver und reversibler JAK-Inhibitor. In humanzellbasierten Assays inhibiert Upadacitinib bevorzugt JAK1- oder JAK1/3-Signalwege im Vergleich zu anderen Zytokin-Signalwegen, die über JAK2-Paare vermittelt werden (5). Ziel der Entwicklung von Upadacitinib war dabei ein optimiertes Nutzen-Risiko-Profil, um eine hohe klinische Wirksamkeit durch eine gezielte Hemmung von Entzündungssignalen mit gleichzeitig geringen Effekten auf die Hämatopoese (5). Die Blockade von Januskinasen ist bereits bei einer Reihe anderer entzündlicher Erkrankungen ein erprobtes und bewährtes Therapieprinzip. Upadacitinib ist in Deutschland bereits zugelassen zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis, der aktiven Psoriasis-Arthritis, der nicht röntgenologischen axialen Spondyloarthritis, der aktiven ankylosierenden Spondylitis, der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis und der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa (6).</p> <p>Upadacitinib wurde im April 2023 in Deutschland zur Behandlung zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben, zugelassen (7). Entsprechend §35 des SGB V wurde jetzt das Verfahren zur frühen Nutzenbewertung eingeleitet.</p>	

Stellungnehmer: DGVS, Prof. Dr. med. Andreas Sturm

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Wirksamkeit und Sicherheit von Upadacitinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC wurden in drei multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III Studien untersucht (8): zwei Einleitungsstudien, CD-1 (U-EXCEED) und CD-2 (U-EXCEL), gefolgt von einer 52-wöchigen Langzeit-Fortsetzungsstudie mit Erhaltungstherapie, CD-3 (U-ENDURE). Die koprimären Endpunkte waren die klinische Remission und das endoskopische Ansprechen in Woche 12 bei CD-1 und CD-2 und in Woche 52 bei CD-3. Die eingeschlossenen Patienten waren zwischen 18 und 75 Jahre alt und hatten mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn (MC), definiert als eine durchschnittliche tägliche Stuhlfrequenz (SF) mit sehr weichem oder flüssigem Stuhl von ≥ 4 und/oder ein durchschnittlicher täglicher abdominaler Schmerz-Score bzw. Score für Bauchschmerzen (BS) von ≥ 2 sowie ein von einem zentralen Prüfer bestätigter Simple Endoscopic Score for CD (SES-CD) von ≥ 6 (bzw. ≥ 4 bei isolierter Erkrankung des Ileums) unter Ausschluss der verengenden Komponente. Patienten mit symptomatischen Darmstrikturen wurden von den CD-Studien ausgeschlossen. In CD-1 und CD-2 wurden 1 021 Patienten (495 bzw. 526 Patienten) im Verhältnis 2:1 randomisiert und 12 Wochen lang mit 45 mg Upadacitinib einmal täglich oder Placebo behandelt. In CD-1 hatten alle Patienten auf eine Behandlung mit einem oder mehreren Biologika unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen (vorheriges Versagen der Biologikatherapie). Von diesen Patienten hatten 61 % (301/495) auf eine Behandlung mit zwei oder mehr Biologika unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen. In CD-2 hatten 45 % (239/526) der Patienten</p>	

Stellungnehmer: DGVS, Prof. Dr. med. Andreas Sturm

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>auf eine Behandlung mit einem oder mehreren Biologika unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen (vorheriges Versagen der Biologikatherapie) und 55 % (287/526) hatten auf konventionelle Therapien unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen, aber nicht auf eine Behandlung mit einem Biologikum (kein vorheriges Versagen der Biologikatherapie). Bei Baseline erhielten in CD-1 und CD-2 34 % bzw. 36 % der Patienten Kortikosteroide, 7 % bzw. 3 % Immunmodulatoren und 15 % bzw. 25 % Aminosalicylate. In beiden Studien begannen Patienten, die bei Baseline Kortikosteroide erhielten, ab Woche 4 mit einem ausschleichenden Kortikosteroid-Behandlungsschema. Beide Studien beinhalteten eine 12-wöchige Fortsetzungsphase mit 30 mg Upadacitinib einmal täglich für Patienten, die mit 45 mg Upadacitinib einmal täglich behandelt wurden und in Woche 12 kein klinisches Ansprechen gemäß SF/Score für BS erreichten (≥ 30 % Abnahme der durchschnittlichen täglichen SF mit sehr weichem oder flüssigem Stuhl und/oder ≥ 30 % Abnahme des durchschnittlichen täglichen Scores für BS und beide nicht höher als bei Baseline). In CD-1 und CD-2 erreichte ein signifikant größerer Anteil der mit 45 mg Upadacitinib behandelten Patienten den koprimären Endpunkt der klinischen Remission in Woche 12 im Vergleich zu Placebo (Tabelle 16). Der Wirkeintritt war schnell und wurde bereits in Woche 2 erreicht (8).</p> <p>In CD-1 und CD-2 erreichte ein signifikant größerer Anteil der mit 45 mg Upadacitinib behandelten Patienten den koprimären Endpunkt des endoskopischen Ansprechens in Woche 12 im Vergleich zu Placebo (Tabelle 16). In CD-1 und CD-2 erreichte ein größerer Anteil der mit 45 mg Upadacitinib behandelten Patienten (14 % bzw. 19 %) einen SES-CD</p>	

Stellungnehmer: DGVS, Prof. Dr. med. Andreas Sturm

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>von 0 – 2 im Vergleich zu Placebo (0 % bzw. 5 %). Patienten, die in Woche 12 in CD-1 und CD-2 kein klinisches SF/BS-Ansprechen auf die Einleitungstherapie mit Upadacitinib zeigten (122 Patienten), erhielten 30 mg Upadacitinib einmal täglich für weitere 12 Wochen. Von diesen Patienten erreichten 53 % in Woche 24 ein klinisches Ansprechen. Von den Patienten, die auf den verlängerten Behandlungszeitraum ansprachen und weiterhin eine Erhaltungstherapie mit 30 mg Upadacitinib erhielten, erreichten 25 % eine klinische Remission und 22 % ein endoskopisches Ansprechen in Woche 52 (8).</p>	

**Tabelle 16 Anteil der Patienten, die in den Einleitungsstudien CD-1 und CD-2 die primären und weiteren
keit erreichten**

Studie	CD-1 (U-EXCEED)			PBO N = 176
	PBO N = 171	UPA 45 mg N = 324	Behandlungs- unterschied (95 %-CI)	
Koprimäre Endpunkte in Woche 12				
Klinische Remission^a	14 %	40 %	26 % (19; 33)*	22 %
Vorheriges Versagen der Biologikatherapie				N = 78 14 %
Kein vorheriges Versagen der Biologikatherapie				N = 98 29 %
Endoskopisches Ansprechen^b	4 %	35 %	31 % (25; 37)*	13 %
Vorheriges Versagen der Biologikatherapie				N = 78 9 %
Kein vorheriges Versagen der Biologikatherapie				N = 98 16 %
Weitere Endpunkte in Woche 12				
Klinische Remission gemäß CDAI^c	21 %	39 %	18 % (10; 26)*	29 %
Klinisches Ansprechen (CR-100)^d	27 %	51 %	23 % (14; 31)*	37 %
Kortikosteroidfreie klinische Remission^{a,e}	N = 60 7 %	N = 108 37 %	30 % (19; 41)*	N = 64 13 %
Endoskopische Remission^f	2 %	19 %	17 % (12; 22)*	7 %
Mukosaheilung^g	N = 171 0 %	N = 322 17 %	17 % (13; 21)***	N = 174 5 %
Endpunkte zum frühen Wirkeintritt				
Klinische Remission in Woche 4^a	9 %	32 %	23 % (17; 30)*	15 %
CR-100 in Woche 2^d	12 %	33 %	21 % (14; 28)*	20 %

Abkürzungen: PBO = Placebo; UPA = Upadacitinib

* p < 0,001, angepasster Behandlungsunterschied (95 %-CI)

** p < 0,01, angepasster Behandlungsunterschied (95 %-CI)

*** Nominal p < 0,001 UPA im Vergleich zu PBO, angepasster Behandlungsunterschied (95 %-CI)

^a Durchschnittliche tägliche SF von ≤ 2,8 und Score für BS von ≤ 1,0 und beide nicht höher als bei Baseline

^b Verringerung des SES-CD um > 50 % gegenüber Baseline der Einleitungsstudie (bzw. bei Patienten mit einem SES-CD-Subscore ≥ 1 bei Baseline eine Verringerung um mindestens 2 Punkte gegenüber Baseline)

^c CDAI < 150

^d Abnahme des CDAI um mindestens 100 Punkte gegenüber Baseline

^e Absetzen von Steroiden und Erreichen einer klinischen Remission bei Patienten unter Steroiden bei Baseline

^f SES-CD ≤ 4 und Verringerung um mindestens 2 Punkte gegenüber Baseline und kein Subscore > 1 bei den endoskopischen Untersuchungen

^g SES-CD-Subscore für Geschwüre auf der Oberfläche von 0 bei Patienten mit einem SES-CD-Subscore für Geschwüre ≥ 1 bei Baseline

Stellungnehmer: DGVS, Prof. Dr. med. Andreas Sturm

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Fachinformation Rinvoq®, Stand August 2023</p> <p>Die Auswertung zur Wirksamkeit in der Erhaltungsstudie von CD-3 wurde bei 502 Patienten durchgeführt, die mit der 12-wöchigen Einleitungstherapie mit 45 mg Upadacitinib einmal täglich ein klinisches Ansprechen gemäß SF/Score für BS erreichten (8). Die Patienten wurden erneut randomisiert und erhielten 52 Wochen lang entweder ein Erhaltungstherapieschema mit 15 mg oder 30 mg Upadacitinib einmal täglich oder Placebo. In Woche 52 erreichte ein signifikant größerer Anteil der Patienten, die mit 15 mg und 30 mg Upadacitinib behandelt wurden, den koprimären Endpunkt der klinischen Remission im Vergleich zu Placebo. In Woche 52 verzeichneten Patienten, die mit 30 mg Upadacitinib behandelt wurden, im Vergleich zu Placebo eine signifikant größere Verbesserung der Fatigue gegenüber Baseline, gemessen anhand des FACIT-F-Scores. In CD-3 erreichte in Woche 52 ein signifikant größerer Anteil der mit 15 mg und 30 mg Upadacitinib behandelten Patienten den koprimären Endpunkt des endoskopischen Ansprechens im Vergleich zu Placebo (Tabelle 17). Zusätzlich zu den in Tabelle 17 beschriebenen endoskopischen Endpunkten erreichte in Woche 52 ein größerer Anteil der mit 15 mg und 30 mg Upadacitinib behandelten Patienten (11 % bzw. 21 %) einen SES-CD von 0 – 2 im Vergleich zu Placebo (3 %). Eine kortikosteroidfreie endoskopische Remission bei Patienten, die bei Baseline Steroide anwendeten, wurde in Woche 52 bei einem größeren Anteil der mit 15 mg und 30 mg Upadacitinib</p>	

Stellungnehmer: DGVS, Prof. Dr. med. Andreas Sturm

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
behandelten Patienten (17 % bzw. 25 %) im Vergleich zu Placebo (3 %) erreicht (8).	

Tabelle 17 Anteil der Patienten, die in Woche 52 die primären und weiteren Endpunkte zur Wirksamkeit der Erf erreichten

Behandlungsarm	PBO* N = 165	UPA 15 mg N = 169	UPA 30 mg N = 168	Behandlungs- unterschied 15 mg vs. PBO (95 %-CI)
Koprimäre Endpunkte				
Klinische Remission^a	14 %	36 %	46 %	22 % (14; 30)*
Vorheriges Versagen der Biologikatherapie	N = 126 9 %	N = 124 32 %	N = 127 43 %	24 % (14; 33)
Kein vorheriges Versagen der Biologikatherapie	N = 39 33 %	N = 45 44 %	N = 41 59 %	12 % (-9; 33)
Endoskopisches Ansprechen^b	7 %	28 %	40 %	21 % (14; 28)*
Vorheriges Versagen der Biologikatherapie	N = 126 4 %	N = 124 23 %	N = 127 39 %	19 % (11; 27)
Kein vorheriges Versagen der Biologikatherapie	N = 39 18 %	N = 45 40 %	N = 41 44 %	22 % (3; 41)
Weitere Endpunkte				
Klinische Remission gemäß CDAI^c	15 %	37 %	48 %	24 % (15; 32)*
Klinisches Ansprechen (CR-100)^d	15 %	41 %	51 %	27 % (18; 36)*
Kortikosteroidfreie klinische Remission^{a,e}	14 %	35 %	45 %	21 % (13; 30)*
Aufrechterhaltung der klinischen Remission^{a,f}	N = 101 20 %	N = 105 50 %	N = 105 60 %	32 % (20; 44)*
Endoskopische Remission^g	5 %	19 %	29 %	14 % (8; 21)*
Mukosaheilung^h	N = 164 4 %	N = 167 13 %	N = 168 24 %	10 % (4; 16)***
Tiefe Remission^{a,i}	4 %	14 %	23 %	10 % (4; 16)**

Abkürzung: PBO = Placebo; UPA = Upadacitinib
* Die Placebogruppe bestand aus Patienten, die am Ende der Einleitungsstudie unter 45 mg Upadacitinib ein klinisches Erreichen und zu Beginn der Erhaltungstherapie in den Behandlungsarm mit Placebo randomisiert wurden
* p < 0,001, angepasster Behandlungsunterschied (95 %-CI)
** p < 0,01, angepasster Behandlungsunterschied (95 %-CI)
*** Nominal p < 0,001 UPA im Vergleich zu PBO, angepasster Behandlungsunterschied (95 %-CI)
^a Durchschnittliche tägliche SF von ≤ 2,8 und Score für BS von ≤ 1,0 und beide nicht höher als bei Baseline
^b Verringerung des SES-CD um > 50 % gegenüber Baseline der Einleitungsstudie (bzw. bei Patienten mit einem SES-CD-Einleitungsstudie eine Verringerung um mindestens 2 Punkte gegenüber Baseline)
^c CDAI < 150
^d Verringerung des CDAI um ≥ 100 Punkte gegenüber Baseline
^e Kortikosteroidfrei für 90 Tage vor Woche 52 und Erreichen einer klinischen Remission. In der Untergruppe der Patienten, die während der Einleitungstherapie Kortikosteroide erhielten, waren 38 % (N = 63) im Behandlungsarm mit 15 mg Upadacitinib, 38 % (N = 63) im Behandlungsarm mit 30 mg Upadacitinib und 5 % (N = 61) unter Placebo 90 Tage lang vor Woche 52 kortikosteroidfrei und in klinischer Remission.
^f Definiert als Erreichen einer klinischen Remission in Woche 52 bei Patienten, die zu Beginn der Erhaltungstherapie eine klinische Remission erreichten.
^g SES-CD ≤ 4 und Verringerung um mindestens 2 Punkte gegenüber Baseline und kein Subscore > 1 bei den einzelnen Endpunkten.
^h SES-CD-Subscore für Geschwüre auf der Oberfläche von 0 bei Patienten mit einem SES-CD-Subscore für Geschwüre ≤ 1 bei Baseline
ⁱ Klinische Remission und endoskopische Remission

Fachinformation Rinvoq®, Stand August 2023

Stellungnehmer: DGVS, Prof. Dr. med. Andreas Sturm

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In den placebokontrollierten Einleitungsstudien betrug die Häufigkeit schwerwiegender Infektionen über einen Zeitraum von 12 Wochen im Behandlungsarm mit 45 mg Upadacitinib 1,9 % gegenüber 1,7 % unter Placebo. In der placebokontrollierten Erhaltungsstudie betrug die Häufigkeit schwerwiegender Infektionen über einen Zeitraum von 52 Wochen in den Behandlungsarmen mit 15 mg und 30 mg Upadacitinib 3,2 % bzw. 5,7 % gegenüber 4,5 % unter Placebo. Die Langzeitrateschwerwiegender Infektionen betrug in den Behandlungsarmen mit 15 mg und 30 mg Upadacitinib bei Patienten, die auf 45 mg Upadacitinib als Einleitungstherapie ansprachen, 5,1 bzw. 7,3 Ereignisse pro 100 Patientenjahre. Die am häufigsten berichtete schwerwiegende Infektion in den Einleitungs- und Erhaltungsstudien waren gastrointestinale Infektionen (8).</p> <p>Zusammenfassend erreichten unter einer Therapie mit Upadacitinib signifikant mehr Patienten eine klinische Remission bzw. eine anhaltende Kontrolle der Erkrankung und ein schnelles klinisches Ansprechen (8). Hierbei sind die steroidfreie klinische Remission bereits nach der Induktionsphase und das Erreichen einer mukosalen Heilung unter einer Upadacitinib-Therapie hervorzuheben. Insbesondere wenn es um die für die Patienten wichtige Zeitdauer geht, bis ein signifikanter klinischer Effekt zu erwarten ist, zeigte sich, dass Upadacitinib bei signifikant mehr Patienten ein schnelles klinisches Ansprechen (zu Woche 2) sowie eine klinische Remission (zu Woche 4) erzielen kann. Diese Vorteile zeigen sich sowohl bereits nach der Induktionsphase als auch nach der Erhaltungsphase. Zudem konnten für die Mehrheit der Patienten statistisch signifikante Vorteile bei der steroidfreien klinischen</p>	

Stellungnehmer: DGVS, Prof. Dr. med. Andreas Sturm

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Remission von Upadacitinib im Vergleich zu Placebo gezeigt werden, die langanhaltend war.</p> <p>In den Zulassungsstudien mit Upadacitinib bei Patienten mit Colitis ulcerosa und M. Crohn zeigt Upadacitinib ein gutes Sicherheitsprofil. Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA), die älter als 50 Jahre waren und mindestens einen zusätzlichen kardiovaskulären (CV) Risikofaktor zu Beginn hatten und mit dem unselektiven JAK-Inhibitor Tofacitinib 5 oder 10 mg zweimal täglich behandelt wurden, zeigte sich eine höhere Rate an schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen (MACE) und Krebserkrankungen im Vergleich zur Kontrollgruppe (Adalimumab oder Etanercept)(9). Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und andere Behörden stufen diese Risiken als Klasseneffekte und relevant für alle zugelassenen JAKi-Indikationen bei entzündlichen und dermatologischen Erkrankungen ein (10, 11). Daher erfolgte in einem Rote-Hand-Brief die Einschränkung, dass Januskinaseinhibitoren, einschließlich Upadacitinib, bei Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter, Rauchern oder ehemalige Langzeitraucher, Patienten mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren oder mit Risikofaktoren für maligne Erkrankungen nur dann angewendet werden sollten, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen. Hierbei ist aber darauf hinzuweisen, dass der Hinweis, dass Upadacitinib nur angewendet werden sollte, wenn keine geeigneteren Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen, das Medikament bei diesen Patienten nicht kontraindiziert ist und nach</p>	

Stellungnehmer: DGVS, Prof. Dr. med. Andreas Sturm

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ausschluss von Therapiealternativen trotzdem angewendet werden kann.</p> <p>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. Die empfohlene Erhaltungsdosis von Upadacitinib beträgt 15 mg oder 30 mg einmal täglich, je nach individuellem Krankheitsbild des Patienten und Vorerkrankungen. Es sollte dabei 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 (7).</p> <p>In der Stellungnahme des IQWiG wurden zwei Patientenpopulationen mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn unterschieden, die auch im klinischen Alltag relevant sind: Erwachsene, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben oder Erwachsene, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben. In dem Gutachten wurde für keine der beiden Patientenpopulationen eine Evidenz für einen direkten Vergleich</p>	

Stellungnehmer: DGVS, Prof. Dr. med. Andreas Sturm

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zur Vergleichstherapie mit den zugelassenen TNF-a Blockern, Vedolizumab oder Ustekinumab identifiziert (12). Es liegen zudem keine Studien zu Upadacitinib vor, die für einen adjustierten oder historischen indirekten Vergleich zur sogenannten zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) geeignet sind. Da AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG in ihrem Dossier auf die Durchführung von indirekten Vergleichen daher verzichtet hat, ist eine Aussage über einen Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber der ZVT somit für die Zielpopulation sowie für die beiden Populationen nicht möglich. Ein Zusatznutzen wurde daher gegenüber den Comperatoren entsprechend nicht beansprucht (12).</p> <p>In den Zulassungsstudien zeigt Upadacitinib, im Vergleich zu anderen Therapien, eine vergleichbare Effektivität in den Patientengruppen mit und ohne vorheriger Biologicatherapie (8). Obwohl diese Daten sicherlich helfen, Upadacitinib in den Therapiealgorithmus der komplexen MC-Therapie einzuordnen, liegen (bislang) keine randomisierten, prospektiven head-to-head Studien vor, die Upadacitinib in der gleichen Patientenpopulation gegenüber Adalimumab, Infliximab, Vedolizumab oder Ustekinumab vergleichen. Diese Studien sind aber nötig, um uns Behandlern auf der einen Seite bessere Entscheidungen bei der Wahl der Medikamentenreihenfolge für konventionelle und Biologica-Therapieversager zu ermöglichen und um auf der anderen Seite zu vermeiden, dass möglicherweise unkritisch neue Medikamente in Patientengruppen eingesetzt werden, ohne dass sie davon profitieren.</p>	

Stellungnehmer: DGVS, Prof. Dr. med. Andreas Sturm

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ohne Zweifel ist durch die Einführung von Janus-Kinaseinhibitoren und hier Upadacitinib in die medikamentösen Therapieoptionen bei Morbus Crohn von einem signifikanten Zugewinn für den Patienten und Arzt auszugehen. Der von den Biologica unterschiedliche Wirkmechanismus, der schnelle Wirkungseintritt, der anzunehmende geringere sekundäre Wirkverlust und die bislang guten Sicherheitsdaten erweitern unseren therapeutischen Horizont. Abzuwarten ist noch die Positionierung der Janus-Kinaseinhibitoren im therapeutischen Algorithmus bei Morbus Crohn. Werden Sie nach dem Versagen der konventionellen Therapie direkt eingesetzt, oder erst nach dem Therapieversagen des ersten, zweiten oder dritten Biologicums? Zur wissenschaftlich fundierten Beantwortung dieser Fragen sind entsprechende Vergleichsstudien notwendig, der medizinische Zusatznutzen von Upadacitinib für die Behandlung von Patienten mit mittelschweren bis schweren Morbus Crohn ist aber sicherlich unbestritten.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Baumgart DCP, Sandborn WJP. Crohn's disease. *Lancet* 2012; 380(9853): 1590-605
2. Gosh S, Mitchell R. Impact of inflammatory bowel disease on quality of life: Results of the European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations (EFCCA) patient survey. *Journal of Crohn's and Colitis* 2007; 1 (1): 10-20
3. Sturm A, Atreya R, Bettenworth D, Bokemeyer B, Dignaß A, Eehalt R, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) – August 2021 – AWMF-Registernummer: 021-004. *Z Gastroenterol.* 2022; 60(3): 332-418.
4. Shuai K, Liu B. Regulation of JAK-STAT signalling in the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2003; 3(11): 900-11
5. Parmentier JM, Voss J, Graff C, Schwartz A, Argiriadi M, Friedman M, et al. In vitro and in vivo characterization of the JAK1 selectivity of upadacitinib (ABT-494). *BMC Rheumatol.* 2018; 2: 23
6. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; *Upadacitinib (RINVOQ®)* AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG; Stand: 24.04.2023
7. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation für RINVOQ® 15 mg Retardtabletten, RINVOQ® 30 mg Retardtabletten, RINVOQ® 45 mg Retardtabletten Stand: April 2023
8. Loftus EV, Panes J, Lacerda AP, et al. Upadacitinib Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease *N Engl J Med* 2023; 388 (21): 1966-80.
9. Steven R. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, et al. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2022; 386: 316-326
10. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Januskinase-Inhibitoren: Behandlung von Entzündungskrankheiten - Wirkstoff: Januskinase-Inhibitoren. 2023. Verfügbar unter: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/g-l/januskinase.html. [Zugriffsdatum: 08.08.2023]
11. European Medicines Agency (EMA) EMA confirms measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders. 2023. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/janus-kinase-inhibitors-jaki-article-20-procedure-ema-confirms-measures-minimise-risk-serious-side_en.pdf. [Zugriffsdatum: 08.08.2023]
12. IQWiG; Upadacitinib (Morbus Crohn) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Projekt: A23-38; Version: 1.0; Stand: 27.07.2023; IQWiG-Berichte – Nr. 1604

5.6 Stellungnahme der vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.08.2023
Stellungnahme zu	Upadacitinib (Rinvoq)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. August 2023 eine Nutzenbewertung zu Upadacitinib (Rinvoq) von AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG veröffentlicht.</p> <p>Upadacitinib im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen zur Behandlung des mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patient:innen, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet der G-BA zwei Patient:innengruppen. Für (A) Patient:innen, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben, legt der G-BA einen TNF-α-Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab) fest. Für (B) Patient:innen, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben, legt der G-BA einen Wechsel der Therapie auf einen TNF-α-Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitoren (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitoren (Ustekinumab) fest. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung für beide Fragestellungen einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Ein Zusatznutzen wurde vom Hersteller nicht beansprucht. Als Arzneimittel,</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die in einer Kombinationstherapie mit Upadacitinib eingesetzt werden können, wurden vom G-BA im Entwurf Vedolizumab (Entyvio) und Risankizumab (Skyrizi) benannt.</p>	
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichs-therapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte In-formationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweck-mäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Rückkehr zur rechtlich konformen und medizinisch sachgerechten Praxis bei der Benennung von Arzneimitteln gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erforderlich</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Seit dem Inkrafttreten des GKV-FinStG enthielten die G-BA-Beschlüsse nach Vorgabe des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V Aussagen zu Kombinationstherapien. Die Praxis des G-BA wies in der ersten Jahreshälfte 2023 keine auffälligen Abweichungen zu den gesetzlichen Vorgaben auf. Seit dem 1. Juni 2023 veröffentlicht der G-BA nun im Rahmen der Veröffentlichung der Nutzenbewertung auch die jeweiligen Entwürfe für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Das Vorgehen des G-BA ist aus einer Reihe von Gründen unzulässig und muss revidiert werden. Dies wird im Folgenden erläutert.</p> <p>Zunächst ist anzumerken, dass das Vorgehen des G-BA bei seinen Benennungen bzw. Nichtbenennungen weiterhin unzureichend transparent ist. Es bleibt weiterhin nicht nachvollziehbar, welche Arzneimittel insgesamt geprüft wurden bzw. zu welcher Schlussfolgerung der G-BA dabei jeweils gekommen ist. Diese Informationen sind für die Transparenz und Nachvollziehbarkeit des Verfahrens zwingend erforderlich.</p> <p>Zentral ist, dass die vom G-BA erfolgten Vorschläge für Benennungen von Kombinationen als zulassungs- und gesetzeswidrig einzustufen ist. Der G-BA definiert hierbei, dass sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, eine Benennung von Kombinationen nicht in Betracht kommt. In anderen Fällen differenziert der G-BA je nach Angaben in „bestimmte“ oder „unbestimmte“ Kombinationen. Sofern in der Fachinformation keine Angaben zu Kombinationen enthalten sind,</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>überprüft der G-BA, ob einer Kombination etwas entgegenstünde (beispielsweise Gegenanzeigen). Wenn die Fachinformation keine entsprechenden Angaben enthält (dies betrifft die überwiegende Mehrzahl der im Beschluss vom 27. Juni 2023 benannten Kombinationen), wird vom G-BA von einer sog. „offenen“ Kombination ausgegangen. Hier erachtet der G-BA eine Kombinationsbenennung also bereits dann für zulässig, wenn die jeweiligen Arzneimittel eine simple Überschneidung in dem zugelassenen Anwendungsgebiet haben.</p> <p>Die Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V lautet jedoch: „In dem Beschluss benennt der Gemeinsame Bundesausschuss alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arznei-mittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, es sei denn, der Gemeinsame Bundesausschuss hat nach Absatz 1d Satz 1 fest-gestellt, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt.“ Demnach dürfte eine Kombinationsbenennung nur Arzneimittel erfassen, die für eine konkrete Kombinationstherapie arzneimittelrechtlich im Sinne einer In-Label-Kombination zugelassen sind und mit der auf die damit ausdrücklich vermittelte Erlaubniswirkung abgestellt wird. Dies entspräche dem Prinzip der arzneimittelrechtlichen Zulassung, bei der es erforderlich ist, dass das Inverkehrbringen eines Arzneimittels zum Zwecke der Kombinationstherapie in der Zulassung erlaubt wird. Auch der G-BA hielt sich in seinen bisherigen AMNOG-Nutzenbewertung seit 2011 an genau diesem Prinzip: war eine Kombination gemäß dem Zulassungsstatus nicht vorgesehen, wurde sie vom G-BA in seinen</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Beschlüssen stets als nicht zugelassen aufgeführt. Die neue Benennungspraxis des G-BA (mit der überraschenden Methode „Alles ist erlaubt, solange nicht verboten“) steht hingegen klar im Widerspruch zu den Grundprinzipien der arzneimittelrechtlichen Zulassung und auch seiner eigenen Beschlusspraxis. Für eine solche eigenmächtige Ausweitung des Kombinationsabschlages durch den G-BA auf einen Off-Label-Use gibt es keine gesetzliche Grundlage.</p> <p>Die Benennungen des G-BA verstoßen auch gegen die rechtssystematischen Vorgaben. So sieht § 35a Abs. 1d SGB V vor, dass die pharmazeutischen Unternehmer die Feststellung beantragen können, ob eine Kombinationstherapie einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Diese gesetzlich explizit vorgesehene Befreiungsmöglichkeit läuft jedoch durch die neue Praxis des G-BA ins Leere. Das Recht auf die Nichtbenennung wird durch das Vorgehen des G-BA vielmehr ausgehebelt. Der G-BA benennt in seinen Entwürfen wissentlich Kombinationen, die explizit nicht als Teil der arzneimittelrechtlichen Zulassung untersucht wurden, so dass hierzu keine Studien vorliegen können (es können von vornherein nur solche Kombinationstherapien zugelassen werden, deren Wirksamkeit und Unbedenklichkeit in Zulassungsstudien untersucht wurde). Zugleich könnten solche Studien teils auch grundsätzlich nicht mehr durchgeführt werden, da diese Benennungen aufs gröbste dem anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse widersprechen (siehe unten). Die vom G-BA benannten Kombinationen ohne positive arzneimittelrechtliche Zulassung (In-Label-Kombination) wären zugleich gar nicht AMNOG-fähig. Dem entspricht auch die o.g. Bewertungspraxis seit dem</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Inkrafttreten des AMNOG. In der AMNOG-Praxis wurden noch nie alle in Betracht kommenden Arzneimittel, die überschneidend zur Behandlung der betreffenden Erkrankung zugelassen waren, als potenzielle Kombinationspartner des jeweils zu bewertenden Arzneimittels angesehen, deren Zusatznutzen zu bewerten wäre. Die Möglichkeit einer Nichtbenennung nach §35a Abs. 1d und 3 ist für die vom G-BA benannten Kombinationen außerhalb der In-Label-Kombination somit objektiv nicht gegeben.</p> <p>Zugleich gilt, dass das Verfahren nach § 35a Abs. 1d SGB V keine Bewertung auslöst, die über den gegenständlichen Prüfumfang des regulären Nutzenbewertungsverfahrens hinausgeht. Für die Kombinationstherapien soll also nicht nur kein Bedarf für das Antragsverfahren nach § 35a Abs. 1d SGB V bestehen, viel mehr soll hierfür der Antrag sogar unzulässig sein, wenn ein Nutzenbewertungsverfahren anhängig ist. Aufgrund eines Antrags nach § 35a Abs. 1d SGB V werden und können also keine Kombinationstherapien geprüft werden, die nicht ohnehin im Rahmen der regulären Nutzenbewertung geprüft würden. Festzuhalten ist also, dass das Vorgehen des G-BA nicht mit den gesetzlichen Vorgaben kompatibel wäre.</p> <p>Anzumerken ist zudem, dass das Vorgehen des G-BA zu rein fiktiven und medizinisch abwegigen Benennungen führt, da u.a. auch auf die Beurteilung des Standes der medizinischen Erkenntnisse verzichtet wird. Dies wird aus der Erläuterung in den tragenden Gründen deutlich. Demnach sei mit der Benennung „keine Aussage dahingehend</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.“</p> <p>Mit dem Disclaimer-Charakter der o.g. Aussage wird offenkundig die ausbleibende Prüfung der benannten Kombination hinsichtlich der Plausibilität gegenüber dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse untermauert. Der Verzicht auf die Beurteilung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse als Maßstab ist jedoch nicht haltbar. Die Benennung als Kombinationstherapie sowie die Prüfung der Voraussetzungen für die Benennung sind gemäß §35a Abs. 1d und 3 SGB V Bestandteil der Beschlüsse über die Nutzenbewertung. Hierbei gilt nach § 7 Abs. 2 AM-NutzenV der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse als Maßstab für die Beurteilung. Die Möglichkeit eines Verzichts auf dieses Prüfkriterien ist also nicht gegeben (siehe oben). Zudem führt das Vorgehen des G-BA zu medizinisch absurden und praxisfernen Benennungen mit verheerender Signalwirkung. So widersprechen z.B. Benennungen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (Kombinationen aus mehreren Fixkombinationen) dem anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse. Medizinisch unplausible Benennungen präsentiert der G-BA aber auch für andere Therapiegebiete, ob bei seltenen Krebserkrankungen (Kombination von</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>CAR-T-Zelltherapien) oder häufigeren Erkrankungen wie chronische Herzinsuffizienz (Kombination von zwei Wirkstoffen gleicher Klasse). Die Tragweite ausstrahlender Wirkungen solcher medizinisch abwegigen Feststellungen ist kaum abschätzbar. Sie stellen zumindest die medizinische Plausibilität der G-BA-Beschlüsse und die Glaubwürdigkeit des gesamten AMNOG-Prozesses zu-nehmend in Frage.</p> <p>Das Vorgehen des G-BA bei der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V ist somit zulassungswidrig, rechtlich unzulässig und führt zu medizinisch abwegigen Feststellungen. Der G-BA sollte sein Vorgehen bei den Benennungen zwingend überarbeiten und zu einer rechtlich konformen und medizinisch sachgerechten Praxis zurückkehren.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Upadacitinib

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 11. September 2023

von 13:30 Uhr bis 13:56 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma: **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Frau Sellenthin

Frau Görgülü

Frau Dr. Flauaus

Frau Dr. Sternberg

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauung-und Stoffwechselkrankheiten e. V.:**

Herr Prof. Dr. Sturm

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG:**

Frau Dr. Sünwoldt

Herr Dr. Kudernatsch

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Herr Dykukha

Frau Dr. Zeier

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Janssen-Cilag GmbH:**

Herr Dr. Sindern

Frau Heck

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller:**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 13:30 Uhr

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Meine sehr geehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie zur Anhörung zu Upadacitinib. Ich heiße Sie alle herzlich willkommen zur Anhörung zu Upadacitinib zur Behandlung des Morbus Crohn. Herr Hecken lässt sich entschuldigen, und für ihn übernehme ich heute die Anhörung. Mein Name ist Antje Behring, ich leite die Abteilung Arzneimittel. Das vielleicht zu meinem Hintergrund. Es wird ein Wortprotokoll geführt, das heißt, alles, was Sie heute sagen, wird Herrn Hecken zur Kenntnis gegeben.

Zu Beginn liste ich Ihnen auf, wer zu diesem Verfahren Stellung genommen hat: Das ist der pharmazeutische Unternehmer AbbVie Deutschland selbst. Es gibt weitere pharmazeutische Unternehmer, die sich beteiligt haben. Das sind Takeda, MSD und Janssen-Cilag, als Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und als Verband der vfa. Jeder der Verbände hat jeweils einen Vertreter gesendet, und ich prüfe jetzt, wer anwesend ist. Für den pharmazeutischen Unternehmer AbbVie Deutschland müssten anwesend sein: Frau Sellenthin, Frau Görgülü, Frau Dr. Flauaus und Frau Dr. Sternberg – jetzt ist übrigens Ihr Video aus, aber Ihr Ton funktioniert perfekt –, für die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten Herrn Professor Dr. Sturm – er ist noch nicht da, das ist schade, weil wir heute einen Kliniker gebrauchen könnten –, für Takeda Frau Dr. Sünwoldt und Herr Dr. Kudernatsch, für MSD Herr Dykukha und Frau Dr. Heier, für Janssen-Cilag Herr Dr. Sindern und Frau Heck sowie für den vfa Herr Bussilliat.

Wer macht von der Firma AbbVie die Einführung, um uns ins Verfahren zu führen? – Frau Sellenthin.

Frau Sellenthin (AbbVie): Genau, ich mache das gern. Sehr geehrte Frau Dr. Behring! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte und die Möglichkeit, dass wir heute wieder zur Upadacitinib Stellung nehmen können. Wir freuen uns sehr, zu der Indikationserweiterung Morbus Crohn und zur Behandlung dieser chronischen Erkrankung sprechen zu können. Bevor wir mit der Einführung beginnen, möchten wir, Ihre Zustimmung vorausgesetzt, eine kurze Vorstellungsrunde machen, auch wenn Sie uns nicht sehen. Wäre das in Ordnung?

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Ja. Legen Sie los.

Frau Sellenthin (AbbVie): Mein Name ist Wendy Sellenthin, ich leite bei AbbVie das Nutzenbewertungsteam für die immunologischen Arzneimittel im Bereich Marktzugang und würde jetzt an meine Kollegin übergeben.

Frau Dr. Sternberg (AbbVie): Hallo, mein Name ist Kati Sternberg. Ich bin Statistikerin und leite die Gruppe Statistik in der Nutzenbewertung und bin heute für alle statistisch-methodischen Fragen zuständig. Damit gebe ich weiter.

Frau Görgülü (AbbVie): Guten Tag! Seval Görkülü ist mein Name. Ich bin HTA-Managerin bei AbbVie und war für das Upadacitinib-Morbus Crohn-Dossier zuständig. Ich gebe an meine Kollegin weiter.

Frau Dr. Flauaus (AbbVie): Schönen guten Tag auch von meiner Seite. Ich bin Cathrin Flauaus und arbeite in der medizinisch-wissenschaftlichen Abteilung. Ich bin heute für alle medizinisch-wissenschaftlichen Fragestellungen rund um Upadacitinib in der Indikation des Morbus Crohn zuständig.

Frau Sellenthin (AbbVie): Damit wären wir durch. Nun zurück zu Upadacitinib: Wir haben für Upadacitinib nach der ersten Zulassung in der Rheumatologie 2019 nun die siebte Indikationserweiterung erhalten. Upadacitinib ist nun auch bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn zugelassen, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder dieses nicht vertragen haben. Heute möchten wir auf zwei Aspekte näher eingehen: Erstens möchte ich zu der Kombinationsbenennung für Upadacitinib kurz Stellung nehmen, und zweitens möchte ich vor allem zu dem hohen Therapiebedarf und zu Upadacitinib als neue, hochwirksame Behandlungsoption sprechen.

Zur Kombinationsbenennung: Für Upadacitinib wurden als mögliche Kombinationspartner Vedolizumab und Risankizumab benannt. Bei diesen handelt es sich nicht um arzneimittelrechtlich zugelassene Kombinationen für Upadacitinib. Es liegen keine Daten zu Upadacitinib in Kombination mit anderen potenten Immunsuppressiva wie Risankizumab oder Vedolizumab vor. In der Fachinformation wird sogar explizit davor gewarnt, Upadacitinib in Kombination mit anderen potenten Immunsuppressiva anzuwenden. Eine Empfehlung ergibt sich damit weder aus der Fachinformation noch aus den medizinischen Leitlinien. Wir halten diese Kombinationsbenennung für Upadacitinib daher für medizinisch nicht angezeigt oder zweckmäßig.

Nun komme ich zum Therapiebedarf für Upadacitinib als hochwirksame neue Therapieoption. Der Morbus Crohn ist eine chronisch entzündliche Darmerkrankung, die meist bei sehr jungen Patienten auftritt. Im Gegensatz zu Colitis ulcerosa kann die Entzündung den gesamten Magen-Darm-Trakt und alle Gewebeschichten betreffen. Diese Entzündungen haben erhebliche Folgen für die Betroffenen. Unerträgliche, krampfartige Schmerzen im Unterbauch, häufige wässrige Durchfälle, die auch 20-mal am Tag auftreten können, extremer Stuhldrang, wodurch der Alltag ständig unterbrochen wird, und Fisteln oder Abszesse, die Schmerzen verursachen und Operationen und Krankenhausaufenthalte erfordern.

Die echte Krankheitslast für Morbus-Crohn-Patienten reicht weit über diese physischen Symptome hinaus und schränkt die Patienten oftmals in sämtlichen Lebensbereichen ein. Man kann sich bestimmt gut vorstellen, dass die Lebensqualität der Betroffenen durch die genannten Auswirkungen der Erkrankung sehr stark beeinträchtigt wird und der Alltag nicht unter normalen Umständen zu bewältigen ist. Es gilt daher, die Entzündung schnell und langfristig zu lindern, um so irreversible Schäden des Darms zu verhindern und die Lebensqualität der Betroffenen wiederherzustellen. Daher sind die wichtigsten Ziele bei der Therapie vor allem das schnelle und nachhaltige Erreichen der Remission und die Heilung der entzündeten Schleimhaut von innen, die sogenannte Mukosa-Heilung. Es gibt jedoch bisher sehr wenige Therapieoptionen für Morbus Crohn, die diese Ziele überhaupt erreichen können. Daher besteht nach wie vor ein sehr hoher Bedarf an innovativen und hochwirksamen Therapieoptionen. Hinzu kommt, dass ein großer Anteil der Patienten unzureichend auf eine Therapie anspricht oder das Ansprechen verliert, wodurch eine langanhaltende Remission selten erreicht wird.

Wenn wir uns anschauen, was der Patient dringend benötigt, sehen wir, warum Upadacitinib als einziger JAK-Inhibitor eine sehr wichtige Therapieoption für diese Patienten darstellt. Upadacitinib ermöglicht durch den raschen Wirkeintritt und durch die sehr hohe Wirksamkeit eine langanhaltende Remission der Patienten. Die Zulassungsstudien von Upadacitinib zeigen sehr deutlich, dass Upadacitinib durch den raschen Wirkeintritt in kurzer Zeit nicht nur eine umfassende Linderung schwerwiegender Symptome schafft, sondern dem Patienten eine schnelle und langanhaltende Krankheitskontrolle ohne den Einsatz von Kortikosteroiden ermöglicht. Zudem erreicht die Mehrheit der Patienten unter Upadacitinib das langfristige Therapieziel einer Mukosa-Heilung, wodurch weitere Schädigungen des Darms verhindert und der Verlauf dieser schwerwiegenden Erkrankung begünstigt werden. Somit trägt Upadacitinib maßgeblich zur deutlichen Verbesserung der Lebensqualität bei. Insgesamt schließt Upadacitinib hier eine sehr wichtige therapeutische Lücke zum Wohle der Patienten. Ihre

Krankheitslast wird entscheidend gelindert, die Lebensqualität wiederhergestellt, und sie können ihren normalen Alltagsanforderungen wieder nachkommen. – Damit kommen wir zum Schluss und freuen uns auf die nachfolgende Diskussion. Vielen Dank.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. Insbesondere begrüßen wir Herrn Professor Sturm, der sich gerade zugeschaltet hat. Vielen Dank, dass Sie da sind. – Ich habe gleich eine erste Frage an Sie: Sie haben in Ihrer Stellungnahme gesagt, dass erst einmal abzuwarten bleibt, wie sich JAK-Inhibitoren bei Morbus Crohn positionieren. Das ist hier der erste JAK-Inhibitor. Haben Sie eine Idee für sich selbst, wo Sie dieses neue Arzneimittel einsetzen würden? Haben Sie irgendwo eine Stelle im Therapiealgorithmus, wo Sie die selbst einsortieren würden?

Herr Prof. Dr. Sturm (DGVS): Ich glaube, das ist ein rasch wirksames Medikament, das zumindest im Augenblick vom Nebenwirkungspotenzial her geringer ist als die Glucocorticoide. Man muss sehen, ob sich das alles in der Zukunft bewahrheitet. Aber wir sehen es im Augenblick für Patienten, die keine Nebenwirkungen entwickeln. Das thrombogene Risiko ist ein großes Thema, das wir im Augenblick haben. Für den klassischen Crohn-Patienten sehen wir das Medikament relativ weit vorne in der Therapiekaskade, zumindest bei den Erwartungen, die wir im Augenblick haben, weil wir nicht diesen sekundären Wirkverlust haben, und das ist bei den ganzen Biologika aufgrund des Eiweißes, also der Immunogenität der Fall. Im Augenblick glauben, hoffen wir relativ weit vorne.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Okay, das werden wir sehen. Leider haben wir noch nicht die richtigen vergleichenden Daten, dass man das gut hätte beurteilen können. Aber vielen Dank, das war unsere Frage. – Jetzt eröffne ich die Runde. Wer hat Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer? – Frau Kunz?

Frau Dr. Kunz: Ich hätte anschließend an die Frage von Frau Behring eine Frage an Herrn Sturm zur Einordnung in der Therapiekaskade. Welche Rolle spielt bei der Entscheidung das PRAC-Verfahren zu den JAK-Inhibitoren? Spielt das eine Rolle bei der Entscheidung? Das hat zumindest zu Warnhinweisen geführt, die in die Fachinformation aufgenommen wurden. Welche Rolle spielt das bei der Therapieentscheidung, um das in der Therapiesituation einzuordnen?

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Sturm, Sie sind gleich an der Reihe. Sie sind heute unser einziger Kliniker.

Herr Prof. Dr. Sturm (DGVS): Ich habe die letzte Frage nicht verstanden. Entschuldigen Sie.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Das PRAC-Verfahren war das Thema. Derzeit läuft bei den JAK-Inhibitoren ein sogenanntes PRAC-Verfahren, die besondere Überwachung der Nebenwirkungen, Pharmakovigilanz bei JAK-Inhibitoren. Hat das eine besondere Auswirkung auf den Einsatz bei Ihnen? – War das korrekt, Frau Kunz? Sie können es gern wiederholen.

Herr Prof. Dr. Stumm (DGVS): Ja, hat es. Das Problem mit dem PRAC-Verfahren ist, dass alle Januskinase-Inhibitoren über einen Kamm geschert wurden und zweitens, die Daten, die aus der rheumatoiden Arthritis von dieser MACE-Studie kommen, nicht mit CED-Patienten nachvollzogen wurden. Es gibt jetzt die ersten Real-Life-Daten, die das thrombogene Risiko nicht bei den CED-Patienten sehen, aber zumindest hat es gereicht, um für das BfArM einen Rote Handbrief herauszubringen. Ja, wir sind etwas vorsichtiger damit, wenn es um thrombogenes Risiko geht, Patientenzustand nach Lungenarterienembolie, Zustand nach tiefer Beinvenenthrombose. Da sind wir zurückhaltend in der Verschreibung der Januskinase-Inhibitoren. Das sind einige Patienten, nicht viele, aber einige. Aber die Daten kommen nicht von Crohn oder nicht von Colitis, möchte ich noch einmal sagen, sondern aus der komorbiden RA-Population.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Haben Sie eine Rückfrage dazu, Frau Kunz?

Frau Dr. Kunz: Vielen Dank, das war erst einmal ausreichend. Danke.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Frau Engelhardt.

Frau Dr. Engelhardt: Ich habe auch eine Frage zu diesem Themenkomplex. In der Fachinformation wird als dritter Punkt von den Warnhinweisen im Kasten ausgeführt, dass bei Patienten mit Risikofaktoren für maligne Erkrankungen – aktuelle oder zurückliegende – Vorsicht geboten ist. Da stellen wir uns die Frage, wie sicher der Einsatz bei jüngeren Patienten ist, die offensichtlich nicht dieses Malignitätsrisiko haben und die es vielleicht in der Familie haben und vor allem, weil die TNF-Alpha-Inhibitoren kein Krebsrisiko haben. Könnten Sie zu diesem Aspekt freundlicherweise noch etwas sagen?

Herr Prof. Dr. Sturm (DGVS): Absolut. Erstens haben die TNF-Antikörper ein Risiko. Das eine ist die Entwicklung eines Melanoms. Azathioprin ist für das Basaliom und bei TNF gibt es ein Signal für das Melanom. Es gibt ein leichtgradiges erhöhtes Lymphomrisiko. Das haben die TNF-Alpha-Antikörper. Zweitens bergen Sie die Gefahr der allergischen Reaktion. Wir wissen, dass gerade beim Infliximab nach zwei Jahren mehr als 50 Prozent der Patienten das Medikament aufgrund verschiedener Sachen nicht mehr haben; hauptsächlich Therapieversagen oder allergische Reaktionen. Das sind Daten, die wir für die Januskinase-Inhibitoren im Augenblick nicht haben. Ein malignes Risiko in der Familie spielt für uns primär keine Rolle.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Okay, vielen Dank. Gibt es weitere Fragen? – Frau Preukschat.

Frau Preukschat: Ich glaube, Frau Kunz war vor mir.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Das war eine Zehntelsekunde. Fangen Sie einfach an, Frau Preukschat.

Frau Preukschat: Danke schön. – Ich hätte noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Anders als zuletzt bei Risankizumab haben wir hier keine vergleichenden Studien vorliegen. Vielleicht könnten Sie ausführen, warum Sie hier anders als bei Risankizumab keine vergleichende Studie vorgelegt haben bzw. ob Sie diese noch planen. Im Stellungnahmeverfahren ist in der Stellungnahme der Fachgesellschaft deutlich geworden, dass das eine Indikation mit vielen Wirkstoffen ist, die nacheinander zugelassen wurden und wo doch eine große Unklarheit herrscht, in welcher Reihenfolge man diese einsetzt und wo vergleichende Daten wirklich dringendst notwendig wären.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Das ging an AbbVie. Frau Sellenthin.

Frau Sellenthin (AbbVie): Das kann ich Ihnen gerne kurz erläutern: Generell bemühen wir uns immer, aktiv vergleichende Studien aufzusetzen. Im Fall von Upadacitinib war es eine generelle Entscheidung, erst einmal den Anforderungen der Zulassungsbehörden gerecht zu werden, und wir haben entsprechend Placebo-kontrollierte Studien aufgesetzt. Eine aktiv kontrollierte Studie aufzusetzen, war hier zeitlich leider nicht möglich. Wir wollten es schaffen, dass Upadacitinib als neues hochwirksames Arzneimittel den Patienten möglichst schnell zur Verfügung steht. Dementsprechend haben wir versucht, Upadacitinib möglichst schnell zuzulassen, und mit einer aktiv kontrollierten Studie hätte das einfach zu lange gedauert. Im Vergleich zu Risankizumab, das haben Sie gerade angesprochen, haben wir uns sehr gefreut, dass wir es in diesem Fall geschafft haben, zwar sehr knapp, aber noch geschafft haben, das pünktlich zur Zulassung einreichen zu können. Aber bei Risankizumab lagen die Daten der Phase III frühzeitiger vor, sodass man hier noch genug Zeit hatte, die aktiv kontrollierte Studie aufzusetzen. Bei Upadacitinib hätte das zu einer Verzögerung der Zulassung geführt, weshalb wir hier die Placebo-kontrollierten Studien aufgesetzt haben, die aber auch eine sehr hohe Wirksamkeit von Upadacitinib zeigen.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Frau Preukschat, ich glaube, da lohnt sich keine Nachfrage.

Frau Preukschat: Da stimme ich Ihnen zu.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Dann Frau Kunz.

Frau Dr. Kunz: Frau Preukschat hat es schon gefragt. Mich hätte nur interessiert, Sie wären doch den Anforderungen der Zulassungsbehörde auch gerecht geworden, wenn Sie eine vergleichende Studie gemacht hätten, oder? Die Zulassungsbehörde hätte das doch sicherlich auch akzeptiert.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Frau Sellenthin.

Frau Sellenthin (AbbVie): Die Zulassungsbehörde hat auch Placebo-Studien gefordert. Wenn wir da noch einen aktiv kontrollierten Arm eingefügt hätten, wäre das zeitlich nicht mehr möglich gewesen, bzw. haben wir Informationen aus der Phase III abgewartet, um der aktiv kontrollierten Studie entsprechend der Zulassung und den AMNOG-Anforderungen gerecht zu werden.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Frau Sander, Sie haben sich freigeschaltet. Wollen Sie etwas dazu sagen?

Frau Dr. Sander: Ich wollte auch noch mal nachhören – das hat aber Frau Kunz schon gemacht –, warum die EMA eine Placebo-Studie gefordert hat. Vielleicht könnten Sie dazu noch einmal ausführen, weil in den Regularien entweder oder steht. Man könnte auch direkt eine Komparator-Studie machen. Deshalb wäre ich daran interessiert, dass Sie das noch etwas weiter ausführen, wenn das okay ist.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Frau Sellenthin, Sie sind wieder dran.

Frau Sellenthin (AbbVie): Dazu kann ich nur sagen, dass es eine generelle Entscheidung des Unternehmens war, das so zu machen. Wir hatten unter anderem die Informationen aus der Phase III nicht, und eine aktiv kontrollierte Studie nur auf der Basis von Phase II-Daten aufzusetzen, war sehr schwierig, weil wir noch nicht zum Beispiel zur Dosierung – Es wurden zwei Dosierungen für Upadacitinib untersucht. Das heißt, es wäre schwierig geworden, auf der Basis dessen nur eine aktiv kontrollierte Studie aufzusetzen. Was wir auch bedenken müssen, ist, dass eine aktiv kontrollierte Studie in der Aufsetzung und in der Durchführung immer länger dauert. Das hätte wiederum zu einer Zulassungsverzögerung geführt.

Herr Prof. Dr. Sturm (DGVS): Darf ich etwas dazu sagen?

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Sturm, bitte.

Herr Prof. Dr. Sturm (DGVS): Ich glaube, es ist schwierig. Ich bin ein großer Verfechter der Komparator-Studien. Gerade als Arzt muss ich die Entscheidung treffen. Ich finde Placebo-kontrollierte Studien aktuell nicht mehr ethisch. Mir fällt es schwer, jetzt für Upadacitinib in der Indikation Morbus Crohn einen Komparator zu finden. Das müsste ich im Augenblick dazu sagen, weil das Biologikaprofil ganz anders ist; wahrscheinlich ein schnelleres Ansprechen, ein rascherer Wirkverlust. Risankizumab zum Beispiel gegen Ustekinumab zu testen, ist eine gute Sache, zwei Biologika mit ähnlichem Zytokinprofil. Aber gegen was ich jetzt Upadacitinib testen müsste, ich glaube, es würde mir als Arzt im Augenblick schwerfallen, mir das vorzustellen. Da gibt es, glaube ich, keinen guten medizinischen Komparator.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Ach, wir haben bis jetzt immer einen Komparator gefunden. Aufgabe des G-BA ist die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, und ich glaube, wir haben hier schon einige gehabt. Aber vielen Dank, Herr Sturm. – Ich habe jetzt noch Herrn Telschow von der KBV.

Herr Dr. Telschow: Ja, vielen Dank. Das Stichwort Risankizumab passt gerade wunderbar. Ich habe noch eine Frage an Herrn Sturm. Wir haben gerade vor drei Monaten in dieser Indikation für Risankizumab einen geringen Zusatznutzen für die Patienten mit Biologikavorthherapie getroffen. Wie sehen Sie den Stellenwert von Risankizumab in dem Therapiegebiet Morbus Crohn bzw. in dieser speziellen Teilindikation oder Patientengruppe? Ist das in der Versorgung schon gut angekommen oder ist das noch verzögert?

Herr Prof. Dr. Sturm (DGVS): Risankizumab hat durch die verspätete CE-Zertifizierung des Applikators in unserer klinischen Praxis noch keinen richtigen Einzug gehalten; denn die Zulassung des Medikaments mit der Applikation war über Monate – ich weiß es gar nicht mehr genau – verzögert. Daher kann ich Ihnen zu Risankizumab nichts sagen. Ich habe jetzt zwei Patienten mit Risankizumab, aber das sind zwei. Beide habe ich im Augenblick eingesetzt, sie wurden mir mit Vortherapien extern zugewiesen. Ob ich das Risankizumab jetzt weiter nach vorne nehme oder nicht – es ist, glaube ich, viel zu früh, zu sagen, was der Unterschied von Risankizumab zum Ustekinumab ist. Ich glaube, das ist im Augenblick noch nicht wirklich entschieden.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank, Herr Sturm. Das ist sehr interessant. – Gibt es weitere Fragen? – Ich sehe niemanden, der sich meldet. Frau Sellenthin, Sie können sich gern noch einmal äußern und zusammenfassen, was die letzte halbe Stunde gebracht hat. Dann würde ich die Anhörung beenden.

Frau Sellenthin (AbbVie): Vielen Dank. Ich möchte zum Schluss die wichtigsten Punkte kurz zusammenfassen: Morbus Crohn ist eine sehr belastende Erkrankung für die Patienten, und entsprechend besteht hier ein sehr hoher Bedarf an neuen wirksamen Therapieoptionen. Upadacitinib deckt diesen therapeutischen Bedarf als einziger zugelassener JAK-Inhibitor bei Morbus Crohn. Es hat eine sehr hohe Wirksamkeit und führt durch die rasch eintretende Wirksamkeit zu einer umfassenden Symptomlinderung und gleichzeitig zu einer anhaltenden Krankheitskontrolle für die Patienten und trägt damit maßgeblich zur Verbesserung der Lebensqualität bei. Vielen Dank

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Wir danken auch. Vielen Dank an alle Beteiligten. Vielen Dank, Herr Sturm, dass Sie uns so tapfer geantwortet haben. Ich wünsche allen einen schönen Nachmittag und bis demnächst.

Schluss der Anhörung: 13:56 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2023-B-049-z Upadacitinib

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Upadacitinib

Behandlung des mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Patientenindividuell: Operation

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Verfahren nach § 35a SGB V:

- Vedolizumab (Beschluss vom 08.01.2015)

Verfahren nach § 35 Abs.1 SGB V:

Arzneimittel-Richtlinie/Anlage IX: Festbetragsgruppenbildung Infliximab, Gruppe 1, in Stufe 1 (Beschluss vom 17.11.2017)

Arzneimittel-Richtlinie/Anlage IX und X:

Festbetragsgruppenbildung und Vergleichsgrößenaktualisierung – TNF-alpha-Inhibitoren, Gruppe 1, in Stufe 2 (Beschluss vom 20.11.2020)

Verfahren nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nummer 6 und Absatz 6 in Verbindung mit § 138 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch SGB V:

Heilmittel-Richtlinie/2.Teil Heilmittelkatalog: 4 Sonstige Erkrankungen: vorrangige Heilmittel: Bindegewebssmassage, Colonmassage; ergänzendes Heilmittel: Wärmetherapie (Beschluss vom 19.05.2011)

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Upadacitinib

Behandlung des mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Upadacitnib L04AA44 Rinvoq®	Anwendungsgebiet: „RINVOQ wird angewendet zur Behandlung des mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben“
Tumornekrosefaktor alpha (TNF-alpha)-Inhibitoren	
Infliximab L04AB02 generisch z.B. REMICADE®	Remicade ist indiziert zur: -Behandlung eines mäßig- bis schwergradig aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die trotz eines vollständigen und adäquaten Therapiezyklus mit einem Kortikosteroid und/oder einem Immunsuppressivum nicht angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikationen für solche Therapien haben. -Behandlung von aktivem Morbus Crohn mit Fistelbildung bei erwachsenen Patienten, die trotz eines vollständigen und adäquaten Therapiezyklus mit einer konventionellen Behandlung (einschließlich Antibiotika, Drainage und immunsuppressiver Therapie) nicht angesprochen haben.
Adalimumab L04AB04 Humira®	Humira ist indiziert zur Behandlung des mittelschweren bis schweren, aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit einem Glukokortikoid und/oder einem Immunsuppressivum nicht ausreichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.
Interleukin-Inhibitor	
Ustekinumab L04AC05 STELARA® Konzentrat, Injektionslösung, Fertigspritze	Stelara ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die entweder auf eine konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNFα)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.
Integrininhibitor	

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Vedolizumab L04AA33 ENTYVIO®	Vedolizumab (Entyvio®) ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.
Immunsuppressiva	
Azathioprin L04AX01 generisch z.B. Azathioprin- ratiopharm®	Azathioprin ist in Fällen der folgenden Erkrankungen bei Patienten, die Steroide nicht vertragen, die steroidabhängig sind oder bei denen trotz hochdosierter Behandlung mit Steroiden keine ausreichende oder nachhaltige therapeutische Wirkung erzielt werden kann, angezeigt: – schwere oder mittelschwere entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa)
Methotrexat L01BA01 generisch z.B. Metex® 50mg Fertigspritze	Behandlung von leichtem bis mittelschwerem Morbus Crohn, entweder allein oder in Kombination mit Kortikosteroiden bei erwachsenen Patienten, die auf Thiopurine nicht ansprechen oder diese nicht vertragen.
Aminosalicylsäuren	
Mesalazin A07EC02 z.B. Salofalk®	Morbus Crohn: zur Behandlung des akuten Schubs
Sulfasalazin A07EC01 z.B. Azulfidine®	Akutbehandlung des milden bis moderaten Morbus Crohn bei Befall des Kolon
Kortikosteroide	
Budenosid A07EA06 generisch z.B. Budenofalk®, Tab	Akuter Morbus Crohn leichten bis mittelschweren Grades mit Beteiligung des Ileums (Krummdarm) und/oder des Colon ascendens (Teil des Dickdarms).

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Hydrocortison- acetat Colifoam® H02AB09 Rektalschaum	Entzündliche Erkrankungen im unteren Dickdarmbereich wie Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn und Proktosigmoiditis.
Prednison H02A B07 generisch z.B. Prednison- ratiopharm® 5 mg Tabletten	Morbus Crohn (Dosierung: 40-80 mg/Tag)
Prednisolon H02AB06 generisch z.B. Decortin-H®, Tab	Morbus Crohn (Dosierung: 40-80 mg/Tag)
Methylprednisolon H02AB04 generisch z.B. Methylprednisolon JENAPHARM®	Morbus Crohn (Dosierung: 40-80 mg/Tag)
Quellmittel	
Indische Flohsamen und Flohsamenschalen A06AC51 Agiocur Madaus	Stuhlnunregelmäßigkeiten beim irritablen Kolon, bei Divertikulose, beim Anus praeter und unterstützend beim Morbus Crohn.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2023-B-049-z (Upadacitinib)

Auftrag von: Abteilung Arzneimittel
Bearbeitet von: Abteilung Fachberatung Medizin
Datum: 22. November 2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 Cochrane Reviews.....	6
3.2 Systematische Reviews.....	7
3.3 Leitlinien.....	17
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	59
Referenzen.....	62
Anhang.....	64

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse Event
AGA	American Gastroenterological Association
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
AZA	Azathioprin
BSG	British Society of Gastroenterology
CAG	Canadian Association of Gastroenterology
CD	Crohn's Disease
CDAI	Clinical Disease Activity Index
CMV	Zytomegalievirus
CRP	C-reaktives Protein
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECCO	European Crohn's and Colitis Organisation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IBD	Inflammatory Bowel Disease
IM	Immunmodulator
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
CI	Confidence Interval
CrI	Credible Interval
LoE	Level of Evidence
MCID	Minimal Clinically Important Difference
MTX	Methotrexat
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Netzwerk-Metaanalyse
OR	Odds Ratio
PICO	Population, Intervention, Comparator, Outcome
RCT	Randomisierte Kontrollierte Studie
ROBINS-I	Risk of Bias in non-randomized Studies – of Interventions
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network

TB	Tuberkulose
TNF	Tumornekrosefaktor
TPMT	Thiopurin-Methyltransferase
TRIP	Turn Research into Practice Database
UST	Ustekinumab
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung von erwachsenen Patient*innen 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.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Morbus Crohn* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 06.04.2022 durchgeführt, die folgende am 26.10.2022. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 2087 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 14 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Parrot L et al., 2021 [9].

Systematic review with meta-analysis: the effectiveness of either ustekinumab or vedolizumab in patients with Crohn's disease refractory to anti-tumour necrosis factor

Zielsetzung

To compare the effectiveness of ustekinumab and vedolizumab in CD patients refractory to anti-TNF.

Methodik

Population:

patients with CD after anti-TNF failure

Intervention:

ustekinumab

Komparator:

vedolizumab

Endpunkte:

- clinical remission (Harvey Bradshaw index ≤ 4 or Crohn's disease activity index < 150) at weeks 14 and 52
- steroid-free clinical remission at the evaluation at weeks 14 and 52
- biological remission (C-reactive protein serum concentration ≤ 5 mg/l or fecal calprotectin level ≤ 250 $\mu\text{g/g}$) at weeks 14 and 52
- persistence of treatment at week 52 (meaning that the patients were still treated by either ustekinumab or vedolizumab at 52 weeks)

Recherche/Suchzeitraum:

On March 27, 2021, we searched PubMed, EMBASE and the Cochrane Library [...].

Qualitätsbewertung der Studien:

Newcastle-Ottawa Scale (high-quality studies were defined as those with a score ≥ 7)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- [...] six studies^{18,19,20,21,22,24} were included for qualitative synthesis and quantitative meta-analysis.
- One study did not present adjusted results, and was not included in the main analysis but only in the sensitivity analysis.
- The principal analysis was based on five studies with adjusted results. Four studies were retrospective and one was prospective. A total of 1026 patients received either ustekinumab (n = 659) or vedolizumab (n = 367) and were included in the analyses.

Charakteristika der Population:

Author, Year	Study design	Number of patients	Drug dosage	Follow-up	Concomitant steroid at baseline	Concomitant immunosuppressant at baseline	Variables for adjustment
Alric 2020	Retrospective cohort	All: 239 UST: 132 VDZ: 107	UST: IV, SC at W8 then q8-q4 VDZ: W0, W2, W6 then q8-q4	48 weeks	UST: 28.0% VDZ: 48.5%	UST: 23.4% VDZ: 42.4%	Sex, age, CD duration, location and behaviour, history of perianal disease, active smoking, prior CD surgery, history of adalimumab and infliximab use, combination therapy at initiation, corticosteroids at initiation, CRP, haemoglobin and HBI
Biemans 2020	Prospective cohort	All: 213 UST: 128 VDZ: 85	UST: IV, SC at W8 then q12-q4 VDZ: W0, W2, W6 then q8-q4	52-104 weeks	UST: 11.8% VDZ: 31.3%	UST: 23.5% VDZ: 18.8%	CD duration, location and behaviour, active smoking, prior CD surgery, number of prior anti-TNF therapies, combination therapy at initiation, corticosteroids at initiation, biochemical disease activity at baseline and HBI
Manlay 2021	Retrospective cohort	All: 312 UST: 224 VDZ: 88	UST: IV, SC at W8 then q8-q4 VDZ: W0, W2, W6 then q8-q4	54 weeks	UST: 26.3% VDZ: 31.8%	UST: 14.3% VDZ: 19.3%	Sex, age, CD duration, location and behaviour, perianal disease, smoking, prior CD surgery, prior use of at least two anti-TNF, prior use of other biologics than anti-TNF, combination therapy at initiation, corticosteroids at initiation, primary nonresponse to at least one anti-TNF, CDAI >220 at baseline and CRP >5 mg/L at baseline
Rayer 2021	Retrospective cohort	All: 132 UST: 90 VDZ: 42	NA	24 weeks	NA	NA	CD location and behaviour
Townsend 2020	Retrospective cohort	All: 130 UST: 85 VDZ: 45	UST: Induction then q8-q4 VDZ: W0, W2, W6 then q8-q4	52 weeks	UST: 44.4% VDZ: 35.3%	UST: 35.6% VDZ: 47.1%	CD duration and location, disease severity, perianal disease and smoking
Kolar 2019	Retrospective cohort	All: 95 UST: 50 VDZ: 45	NA	32 weeks	UST: 32.0% VDZ: 20.0%	UST: 44.0% VDZ: 46.7%	None

Abbreviations: CD, Crohn's disease; IV, intravenous; NA, not available; q4: every 4 weeks; q8: every 8 weeks; SC, subcutaneous; UST, ustekinumab; VDZ, vedolizumab.

Qualität der Studien:

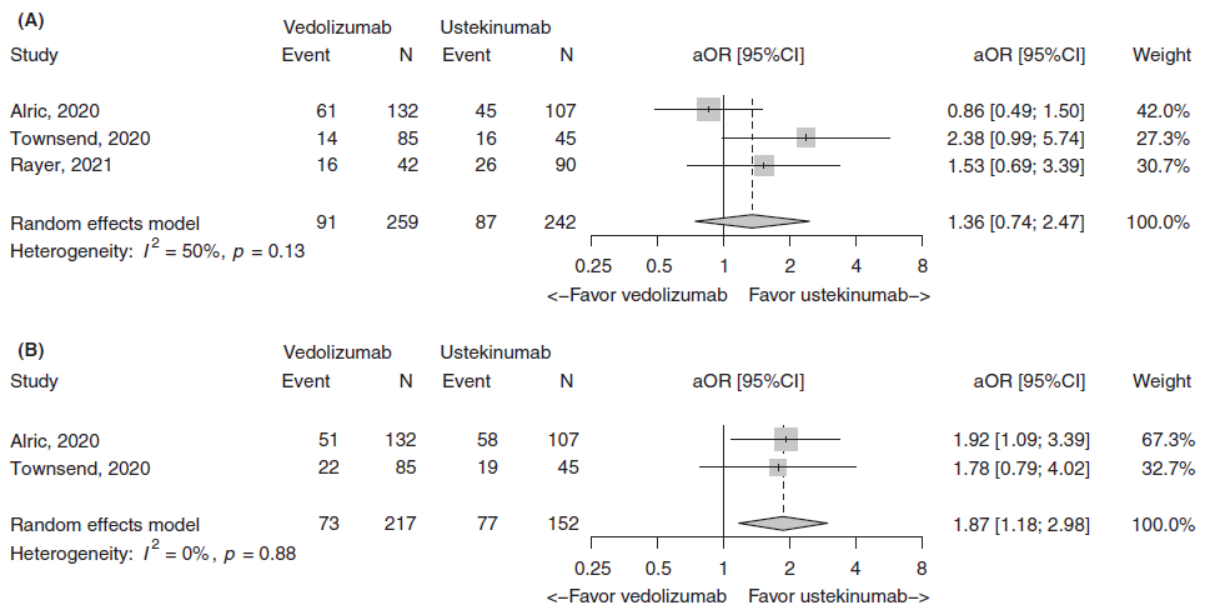
All observational studies were of high quality according to the Newcastle-Ottawa scale (siehe Anhang, Tabelle 1).

Studienergebnisse:

Clinical remission

- Comparison of the clinical remission was based on three studies at week 14 and two studies at week 52.
- At week 14, the rate of clinical remission was similar between patients treated with ustekinumab and vedolizumab (OR 1.36; 95% CI: 0.74 – 2.47; $I^2 = 50\%$).
- At week 52, the rate of clinical remission was higher in patients treated with ustekinumab than in those treated with vedolizumab (OR 1.87; 95% CI: 1.28 – 2.98; $I^2 = 0\%$).

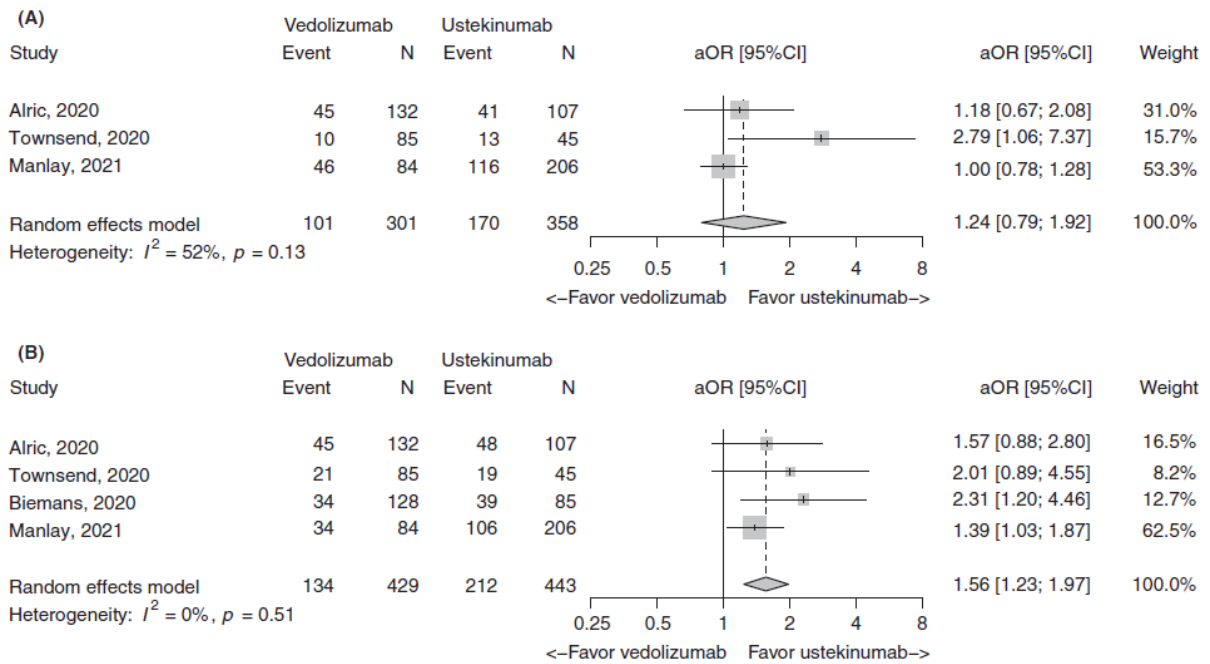
Abbildung 1: Clinical remission at week 14 (A) and week 52 (B)



Steroid-free clinical remission

- Comparison of the steroid-free clinical remission was based on three studies at week 14 and four studies at week 52.
- At week 14, the rate of steroid-free clinical remission was similar between patients treated with ustekinumab and vedolizumab (OR 1.24; 95% CI: 0.79 – 1.92; $I^2 = 52\%$), while at week 52, it was higher in patients treated with ustekinumab than in those treated with vedolizumab (OR 1.56; 95% CI: 1.23 – 1.97; $I^2 = 0\%$).

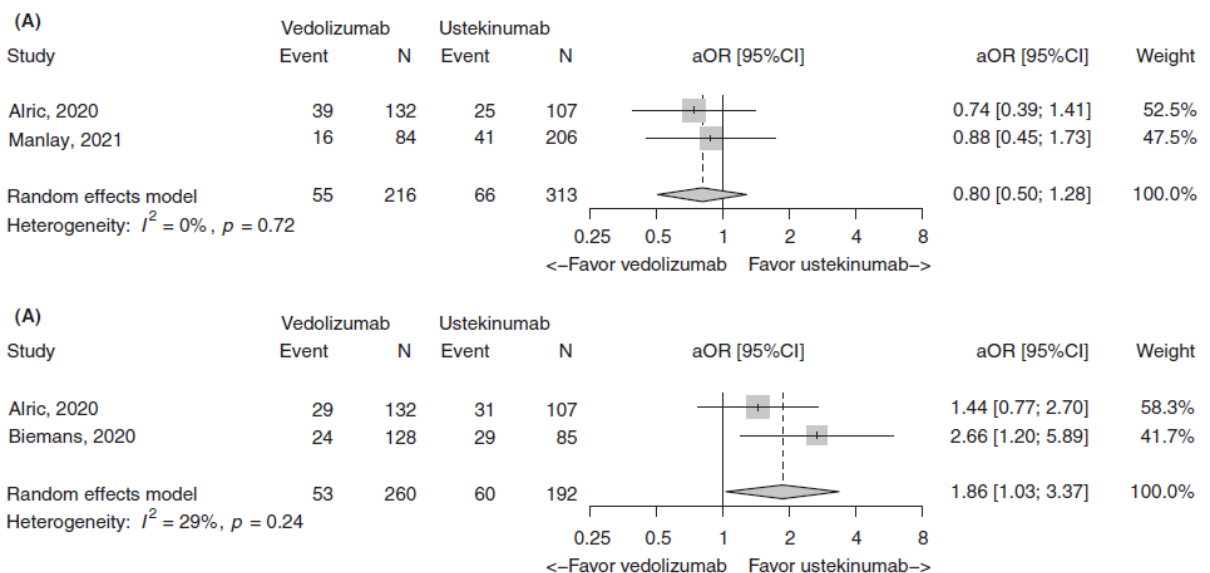
Abbildung 2: Steroid-free clinical remission at week 14 (A) and week 52 (B)



Biological remission

- Comparison of the biological remission was based on two studies at weeks 14 and 52.
- The rate of biological remission was similar between patients treated with ustekinumab and vedolizumab at week 14 (OR 0.80; 95% CI: 0.50 – 1.28; $I^2 = 0\%$), and higher in patients treated with ustekinumab compared to those treated with vedolizumab at week 52 (OR 1.86; 95% CI: 1.03 – 3.37; $I^2 = 29\%$).

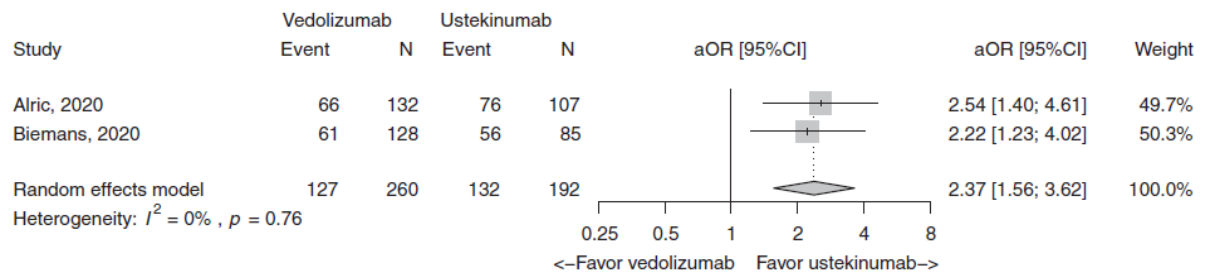
Abbildung 3: Biological remission at week 14 (A) and week 52 (B)



Persistence of treatment at week 52

- Comparison of the persistence of treatment was based on two studies.
- At week 52, more patients were still being treated with ustekinumab than with vedolizumab (OR 2.37; 95% CI: 1.56 – 3.62; $I^2 = 0\%$).

Abbildung 3: Persistence of treatment at week 52



Sensitivity analysis

- In a sensitivity analysis based on four studies, we also included the study with unadjusted ORs for clinical remission (OR 1.47; 95% CI: 0.90 – 2.40; $I^2 = 41\%$) and steroid-free clinical remission (OR 1.24; 95% CI: 0.87 – 1.77; $I^2 = 37\%$) at week 14.
- The results were unchanged.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, our results suggest that ustekinumab was not more efficacious than vedolizumab as induction treatment, but may be more efficacious as maintenance treatment in Crohn's disease patients refractory to anti-TNF.

Kommentare zum Review

Die Studie von Kolar und Kollegen (2019) wurde anhand der Newcastle-Ottawa Scale mit 5 Punkten bewertet und entspricht, gemäß der Klassifizierung von Parrot und Kollegen (2021), somit keiner hohen Studienqualität.

Referenzen

- Alric H, Amiot A, Kirchgessner J, Tréton X, Allez M, Bouhnik Y, et al. The effectiveness of either ustekinumab or vedolizumab in 239 patients with Crohn's disease refractory to anti-tumour necrosis factor. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51(10):948-957.
- Biemans VBC, van der Woude CJ, Dijkstra G, van der Meulen-de Jong AE, Löwenberg M, de Boer NK, et al. Ustekinumab is associated with superior effectiveness outcomes compared to vedolizumab in Crohn's disease patients with prior failure to anti-TNF treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;52(1):123-134.
- Townsend T, Razanskaite V, Dodd S, Storey D, Michail S, Morgan J, et al. Comparative effectiveness of ustekinumab or vedolizumab after one year in 130 patients with anti-TNF-refractory Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;52(8):1341-1352.
- Kolář M, Ďuricová D, Bortlík M, Pudilova K, Hrubá V, Machková N, et al. Vedolizumab vs. ustekinumab as second-line therapy in Crohn's disease in clinical practice. *Gastroenterol Hepatol* 2019;73:25-31.
- Rayer C, Pariente B, Fumery M, Bouguen G. Ustekinumab, vedolizumab ou second anti-TNF après échec d'un premier anti-TNF dans la maladie de Crohn: étude retrospective multicentrique. *JFHOD Abstract*, 2021.
- Manlay L, Boschetti G, Pereira B, Flourié B, Dapoigny M, Reymond M, et al. Comparison of short- and long-term effectiveness between ustekinumab and vedolizumab in patients with Crohn's disease refractory to anti-tumour necrosis factor therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;53(12):1289-1299.

Yoshihara T et al., 2021 [14].

Concomitant use of an immunomodulator with ustekinumab as an induction therapy for Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis

Zielsetzung

This study aimed to provide a systematic review and meta-analysis comparing the efficacy and safety of concomitant use of an IM with UST as an induction therapy for CD patients.

Methodik

Population:

CD patients in whom treatment was initiated with UST

Intervention:

concomitant use of an IM (thiopurines or methotrexate) with UST

Komparator:

UST monotherapy

Endpunkte:

- clinical efficacy at weeks 6 – 12 defined as clinical remission (CDAI score ≤ 150 points or HBI score ≤ 4 points) or clinical response (decrease from baseline in CDAI score of at least 100 points or a total CDAI score less than 150 or reduction of 3 points of HBI score from the baseline), or clinical benefit defined as physician's global assessment
- clinical remission at weeks 6 – 12
- clinical response at weeks 6 – 12
- adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

A systematic literature search was performed using PubMed/MEDLINE, the Cochrane Library, and the *Japana Centra Revuo Medicina* from inception to October 31, 2019.

Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane risk-of-bias tool 2.0 (RoB 2) for RCT and Cochrane's tool, named the 'risk of bias in non-randomized studies of interventions' (ROBINS-I) tool for non-RCT

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

[...] seven studies in six articles [...] including a total of 1507 patients were considered in this meta-analysis.

Charakteristika der Population:

Author (year)	Study design	Country	Sample	Patients	UST regimen	Type of IMs	No. of patients in the concomitant IM group and monotherapy group	Outcome	Outcome definition	OR	95% CI	Serious adverse events	
												Concomitant IM group	Monotherapy group
Sandborn <i>et al.</i> (2012, CERTIFI)	Prospective observational study ^t	12 countries	526 patients at 153 centers	Moderate-to-severe CD that was resistant to anti-TNF treatment (CDAI: 220 to 450)	UST was administered in doses of 6 mg/kg of body weight at week 0	Thiopurines or methotrexate	35, 96	Clinical response at week 6	Clinical response: decrease from baseline in CDAI score of at least 100 points or a total CDAI score less than 150	1.018	0.466–2.225	NA	NA
Feagan <i>et al.</i> (2016, UNITI-1)	Prospective observational study ^t	23 countries	741 patients at 175 centers	Moderate-to-severe CD that was resistant to anti-TNF treatment (CDAI: 220 to 450)	UST initial intravenous infusion using weight-based dose (260 mg < 55 kg, 390 mg between 55 and 85 kg, 520 mg > 85 kg) or single intravenous infusion of 130 mg of UST at week 0	Thiopurines or methotrexate	152, 342	Clinical response at week 6	Clinical response: decrease from baseline in CDAI score of at least 100 points or a total CDAI score less than 150	1.102	0.739–1.644	NA	NA
Feagan <i>et al.</i> (2016, UNITI-2)	Prospective observational study ^t	23 countries	628 patients at 175 centers	Moderate-to-severe CD that was resistant to IMs or glucocorticoids treatment (CDAI: 220 to 450)	UST initial intravenous infusion using weight-based dose (260 mg < 55 kg, 390 mg between 55 and 85 kg, 520 mg > 85 kg) or single intravenous infusion of 130 mg of UST at week 0	Thiopurines or methotrexate	146, 272	Clinical response at week 6	Clinical response: decrease from baseline in CDAI score of at least 100 points or a total CDAI score less than 150	1.655	1.100–2.490	NA	NA
Wils <i>et al.</i> (2016)	Retrospective observational study	France	122 patients at 20 centers	CD patients who were failed to one or more anti-TNF treatment	13 different UST induction regimens were used. The most common regimen was UST 90-mg SC at weeks 0 and 4	Thiopurines or methotrexate	18, 104	Clinical benefit at 3 months	Clinical benefit was defined as a significant improvement in CD-related clinical symptoms and laboratory tests	5.43 [†]	1.14–25.77	NA	NA

Khorrani <i>et al.</i> (2016)	Retrospective observational study	Spain	116 patients at 42 centers	CD patients who were refractory, or intolerant to one or more anti-TNF treatment	Different induction regimens were used. The most frequent induction regimen was UST 90-mg SC at weeks 0, 1, 2, and 3	No information	42, 74	Clinical response or remission at 8–12 weeks	Clinical response: reduction of 3 points of HBI score from the baseline, clinical remission: HBI score ≤4 points	1.73	0.57–5.26	NA	NA
Greenup <i>et al.</i> (2017)		Canada		Anti-TNF experienced	UST 90-mg SC at weeks 0, 1 and 2,		30, 43		Symptomatic response was	1.46	0.54–3.94	NA	NA
Author (year)	Study design	Country	Sample	Patients	UST regimen	Type of IMs	No. of patients in the concomitant IM group and monotherapy group	Outcome	Outcome definition	OR	95% CI	Serious adverse events	
	Retrospective observational study		73 patients at a single center	CD patients who required alternative therapy	or UST 270-mg SC at week 0 and UST 180-mg SC at weeks 1 and 2	Azathioprine or methotrexate		Symptomatic response at 3 months	defined as physicians documentation of resolution or reduction of CD-associated symptoms			Concomitant IM group	Monotherapy group
Biemans <i>et al.</i> (2019)	Prospective observational study	Netherlands	153 patients by a nationwide registry	CD patients who were failed to anti-TNF or vedolizumab therapy, the median HBI of participants was 7 (IQR: 4–11)	Initial UST intravenous infusion using weight-based dose (260 mg < 55 kg, 390 mg between 55 and 85 kg, 520 mg > 85 kg) at week 0 and UST 90-mg SC at week 8	Thiopurines or methotrexate	33, 120	Clinical remission at week 12	Clinical remission: HBI score ≤4 points	1.004	0.42–2.43	6.5 per 100 PY	2.9 per 100 PY

CD, Crohn's disease; CDAl, Crohn's disease activity index; CI, confidence interval; HBI, Harvey Bradshaw index; IM, immunomodulator; NA, not assessed; OR, odds ratio; SC, subcutaneous injection; PY, patient-years; UST, ustekinumab.

*These studies were conducted as randomized control trial, but concomitant use of an IM was not the target of randomization.

†The OR was adjusted by the confounder (C-reactive protein >5 mg/L).

Qualität der Studien:

- All included studies were non-randomized studies [...], so we assessed the risk of bias in the included studies using the ROBINS-I tool.
- We judged that all studies had a serious risk of bias in the overall judgment based on the serious bias risk in their domain.
- We considered the quality of this meta-analysis to be 'low' based on the GRADE assessment because these studies were non-randomized studies and had a serious risk of bias.

Study	Risk of bias domains							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Sandborn CERTIFI	⊗	⊖	⊖	⊖	⊕	⊖	⊕	⊗
Feagan UNIT1	⊗	⊖	⊖	⊖	⊕	⊖	⊕	⊗
Feagan UNIT2	⊗	⊖	⊖	⊖	⊕	⊖	⊕	⊗
Wils	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊗	⊕	⊗
Khorrami	⊗	⊖	⊖	⊖	⊖	⊗	⊕	⊗
Greenup	⊗	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊕	⊗
Biemans	⊗	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊕	⊗

Domains:
D1: Bias due to confounding.
D2: Bias due to selection of participants.
D3: Bias in classification of interventions.
D4: Bias due to deviations from intended interventions.
D5: Bias due to missing data.
D6: Bias in measurement of outcomes.
D7: Bias in selection of the reported result.

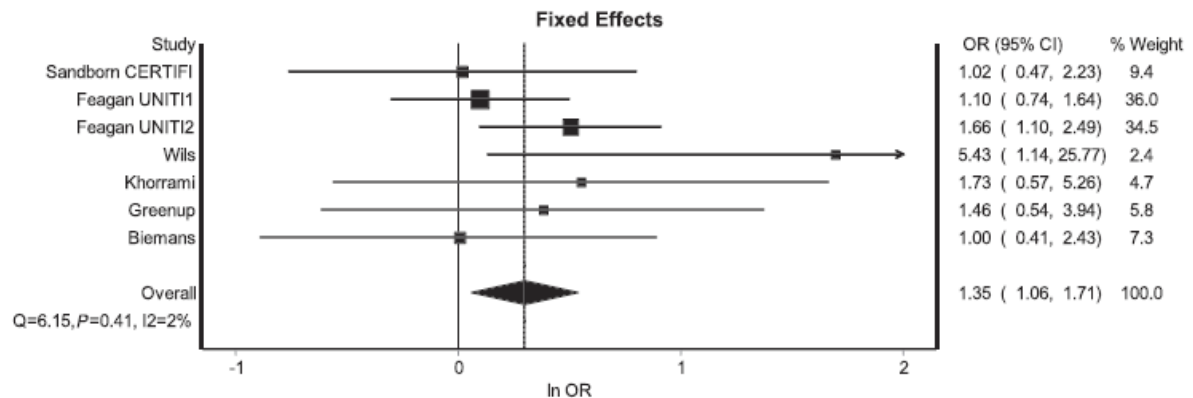
Figure 2 Risk of bias assessment for individual studies according to the risk of bias in non-randomized studies-of interventions (ROBINS-I) tool. All studies had a serious risk in the overall judgment. Judgment: ⊗, serious; ⊖, moderate; ⊕, low. [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

Studienergebnisse:

Overall clinical efficacy

- The meta-analysis included seven studies with a total of 1507 patients. Of these patients, 1051 patients received UST monotherapy (monotherapy group) and 456 patients received concomitant use of an IM with UST (concomitant IM group).
- In this meta-analysis, concomitant use of an IM with UST was significantly effective than UST monotherapy as an induction therapy (a pooled OR: 1.35; 95% CI [1.06 – 1.71], P = 0.015 in the fixed-effects model). [...] the heterogeneity was considered to be low among the studies (Q = 6.16, P = 0.406, I² = 2.6%; 95% CI [0 – 71.5]).

Abbildung 1: Forest plot comparing the overall clinical efficacy (clinical remission, or clinical response, or clinical benefit defined as the physicians' global assessment) of UST monotherapy group and the concomitant IM group



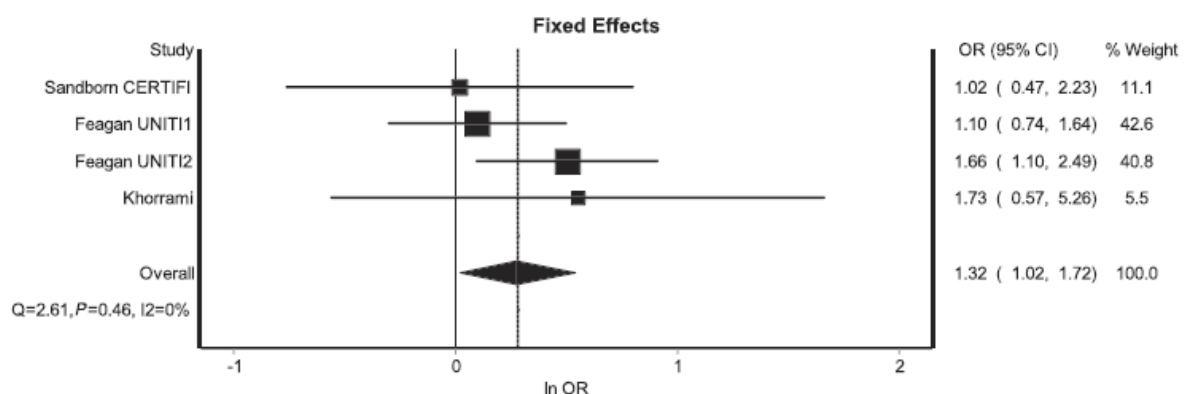
Clinical remission

- Only the prospective observational study by Biemans et al. reported the clinical remission rate of the concomitant IM group and the monotherapy group; therefore, a pooled OR regarding clinical remission could not be calculated.
- The study showed that there were no significant differences in corticosteroid-free remission between the concomitant IM group and the monotherapy group (OR: 1.004, 95% CI [0.42 – 2.43]).

Clinical response

- Four studies (the CERTIFI trial, the UNITI-1/2 trials, and the study by Khorrami et al.) were included. In these studies with a total of 1159 patients, the number of patients in the monotherapy group and the concomitant IM group were 784 and 375, respectively.
- Concomitant use of an IM with UST was also significantly effective than UST monotherapy in this analysis (a pooled OR: 1.32; 95% CI [1.02 – 1.72], P = 0.036 in the fixed-effects model). The heterogeneity was considered to be low (Q = 2.61, P = 0.456, I² = 0%, 95% CI [0 – 82.4] [...]).

Abbildung 2: Forest plot comparing the clinical response of UST monotherapy group and the concomitant IM group



Adverse events

- The adverse events in the concomitant IM group and monotherapy group were reported only in the study by Biermans et al. No other studies compared the occurrence of adverse events between the concomitant IM group and the monotherapy group.
- No statistical comparisons of the occurrence of adverse events between UST monotherapy and concomitant use of an IM with UST were performed.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, this meta-analysis showed that concomitant use of an IM with UST is more effective than UST monotherapy for an induction therapy to CD patients. There is no RCT regarding with or without an IM in therapy with UST; in addition, the data for safety of the therapy with concomitant use of an IM and UST are limited. Therefore, further studies are necessary to clarify whether or not the concomitant use of an IM may benefit CD patients who have induction therapy with UST.

Referenzen

Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, Blank MA, Johanns J, Guzzo C, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med* 2012;367:1519-1528.

Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2016;375:1946-1960.

Wils P, Bouhnik Y, Michetti P, Flourie B, Brixi H, Bourrier A, et al. Subcutaneous Ustekinumab provides clinical benefit for two-thirds of patients with Crohn's disease refractory to anti-tumor necrosis factor agents. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14(2):242-50.e1-2.

Khorrami S, Ginard D, Marín-Jiménez I, Chaparro M, Sierra M, Aguas M, et al. Ustekinumab for the treatment of refractory Crohn's disease: The Spanish Experience in a large multicentre open-label cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22(7):1662-1669.

Greenup AJ, Rosenfeld G, Bressler B. Ustekinumab use in Crohn's disease: a Canadian tertiary care centre experience. *Scand J Gastroenterol* 2017;52(12):1354-1359.

Biemans VBC, van der Meulen-de Jong AE, van der Woude CJ, Löwenberg M, Dijkstra G, Oldenburg B, et al. Ustekinumab for Crohn's disease: results of the ICC registry, a nationwide prospective observational cohort study. *J Crohns Colitis* 2020;14(1):33-45.

Barberio B et al., 2022 [2]

Efficacy of biological therapies and small molecules in induction and maintenance of remission in luminal Crohn's disease: systematic review and network meta-analysis

Fragestellung

Methodik

Population:

- luminal Crohn's disease

Intervention und Komparator:

- biological therapies and small molecules

Endpunkte:

- induction of clinical remission, clinical response and maintenance of clinical remission

Recherche/Suchzeitraum:

- to 1 July 2022

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- We identified 25 induction of remission trials (8720 patients)

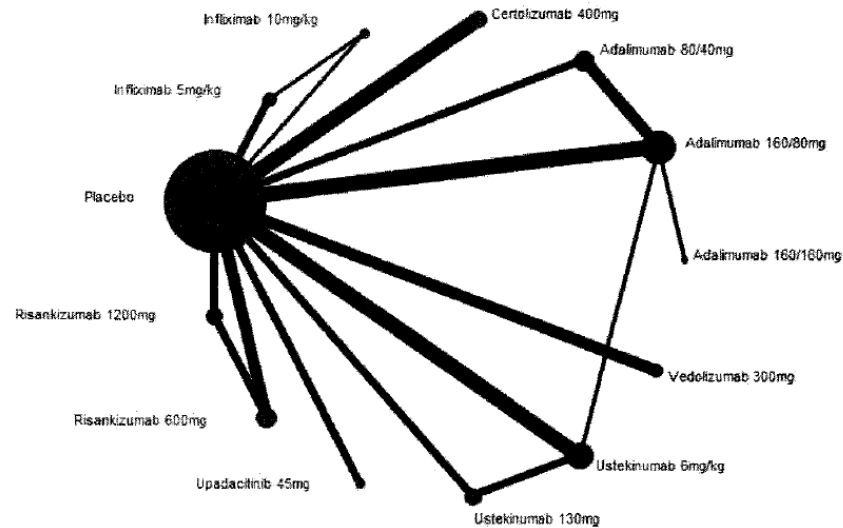


Figure 1 Network plot for failure to achieve clinical remission: all patients with moderate to severe luminal CD. Note: circle (node) size is proportional to the number of study participants assigned to receive each intervention. The line width (connection size) corresponds to the number of studies comparing the individual interventions.

Charakteristika der Population:

-

Qualität der Studien:

-
-
-

Studienergebnisse:

- Achievement of clinical remission
 - When data were pooled, there was low heterogeneity, and the funnel plot appeared symmetrical. All drugs, other than infliximab 10 mg/kg, adalimumab 80/40 mg and certolizumab 400 mg, were superior to placebo. Infliximab 5 mg/kg ranked first for efficacy (RR of failure to achieve clinical remission=0.67, 95% CI 0.56 to 0.79, p-score 0.95) (figure 2A), meaning that the probability of infliximab 5 mg/kg being most efficacious was 95%. Risankizumab 600 mg (RR=0.73, 95% CI 0.66 to 0.80, p-score 0.85) and upadacitinib 45 mg o.d. (RR=0.75, 95% CI 0.68 to 0.83, p-score 0.77) ranked second and third, respectively. After direct and indirect comparisons, infliximab 5 mg/kg was superior to ustekinumab 6 mg/kg and 130 mg, infliximab 10 mg/kg, adalimumab 80/40mg, vedolizumab 300mg and certolizumab 400 mg (table 1). Risankizumab 600mg was superior to ustekinumab 6 mg/kg and 130 mg, adalimumab 80/40 mg, vedolizumab 300 mg and certolizumab 400 mg; upadacitinib 45 mg o.d. was superior to adalimumab 80/40mg, ustekinumab 130mg, vedolizumab 300mg, and certolizumab 400mg; and risankizumab 1200mg and adalimumab 160/80mg were both superior to ustekinumab 130mg, vedolizumab 300mg and certolizumab 400 mg.

- In patients naive to biologics, all drugs, other than infliximab 10 mg/kg and certolizumab 400 mg, were superior to placebo. Risankizumab 600 mg ranked first for clinical remission (RR of failure to achieve clinical remission=0.66, 95%CI 0.52 to 0.85, p-score 0.78) (figure 2B), with infliximab 5 mg/kg performing similarly in second (RR=0.67, 95%CI 0.55 to 0.82, p-score 0.78), risankizumab 1200mg third (RR=0.69, 95%CI 0.54 to 0.88, p-score 0.72) and adalimumab 160/80mg fourth (RR=0.70, 95%CI 0.61 to 0.81, p-score 0.70). On direct and indirect comparison risankizumab 600mg, infliximab 5 mg/kg, and adalimumab 160/80mg were superior to certolizumab 400mg, but there were no other significant differences. After excluding the trial of infliximab that only used a single infusion of drug or placebo at week 0,9 infliximab 5 mg/kg ranked first (RR=0.61, 95%CI 0.48 to 0.78, p-score 0.86) and risankizumab 600 mg ranked second (p-score 0.74)
- Seven RCTs reported on clinical remission in a subset of patients exposed to biological therapies previously, and six trials recruited only patients with previous exposure to these drugs. There were 3785 patients included in these 13 trials, and low heterogeneity between them. In this analysis, all drugs other than adalimumab 160/160 mg, vedolizumab 300mg, and adalimumab 80/140mg were superior to placebo, with risankizumab 600 mg ranked first (RR of failure to achieve clinical remission=0.74, 95%CI 0.67 to 0.82, p-score 0.92) (figure 2C). On direct and indirect comparisons, risankizumab 600 mg was superior to ustekinumab 6 mg/kg and 130 mg, vedolizumab 300mg; and adalimumab 80/40mg; upadacitinib 45 mg and risankizumab 1200 mg were superior to ustekinumab 130mg, vedolizumab 300mg and adalimumab 80/140mg; and adalimumab 160/160mg and ustekinumab 6 mg/kg were superior to vedolizumab 300 mg (online supplemental table 10).
- Achievement of clinical response
 - All drugs, other than infliximab 10 mg/kg and certolizumab 400 mg, were superior to placebo, but infliximab 5 mg/kg ranked first (RR of no clinical response=0.54, 95%CI 0.41 to 0.70, p-score 0.91), followed by risankizumab 1200mg (RR=0.57, 95%CI 0.47 to 0.69, p-score 0.87) and adalimumab 160/160mg (RR=0.59, 95%CI 0.41 to 0.87, p-score 0.76). Infliximab 5 mg/kg and risankizumab 1200mg were superior to ustekinumab 130mg, vedolizumab 300mg and certolizumab 400mg risankizumab 600 mg and adalimumab 160/80 mg were superior to vedolizumab 300 mg and certolizumab 400 mg, and ustekinumab 6 mg/kg to certolizumab 400 mg.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Based on failure to achieve clinical remission, infliximab 5 mg/kg ranked first versus placebo (RR=0.67, 95% CI 0.56 to 0.79, p-score 0.95), with risankizumab 600 mg second and upadacitinib 45 mg once daily third. However, risankizumab 600 mg ranked first for clinical remission in biologic-naïve (RR=0.66, 95% CI 0.52 to 0.85, p-score 0.78) and in biologic-exposed patients (RR=0.74, 95% CI 0.67 to 0.82, p-score 0.92). In 15 maintenance of remission trials (4016 patients), based on relapse of disease activity, upadacitinib 30 mg once daily ranked first (RR=0.61, 95% CI 0.52 to 0.72, p-score 0.93) with adalimumab 40 mg weekly second, and infliximab 10 mg/kg 8-weekly third. Adalimumab 40 mg weekly ranked first in biologic-naïve patients (RR=0.59, 95% CI 0.48 to 0.73, p-score 0.86), and vedolizumab 108 mg 2-weekly first in biologic-exposed (RR=0.70, 95% CI 0.57 to 0.86, p-score 0.82).

Peyrin-Biroulet L, et al., 2022 [10]

Comparative efficacy and safety of infliximab and vedolizumab therapy in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

To comprehensively evaluate the comparative efficacy and safety of infliximab and vedolizumab in adult patients with moderate-to-severe CD or UC

Methodik

Population:

- adults (aged ≥ 18 years) with moderate-to-severe

CD Intervention:

- infliximab

Komparator:

- vedolizumab

Endpunkte:

- proportion of patients achieving a Crohn's Disease Activity Index (CDAI)-70 response, defined as a $70 \geq$ points decrease from the baseline value,
- proportion of patients achieving a CDAI-100 response (a decrease in CDAI score of ≥ 100 points from the baseline value)
- proportion of patients achieving clinical remission (an absolute CDAI score of < 150 points)
- Safety outcomes (CD and UC) included the proportions of patients experiencing any adverse event (AE), serious adverse event (SAE), any infection or serious infection, and the proportion who discontinued due to AEs or lack of efficacy that are evaluated at any point of time in a year

Recherche/Suchzeitraum:

- 1 January 2010 through 30 April 2021

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- six studies (RCTs) that contributed data to the CD analyses
- All six studies were randomised trials with a duration of ≥ 50 weeks: five studies included a double-blind period, and one study was conducted using an open-label design (CT-P13 SC trial). Two of the six studies included an open-label extension (NOR-SWITCH and GEMINI 3) and three studies (PLANET CD, NOR-SWITCH and CT-P13) included switching phases wherein participants switched between infliximab products. Five of six studies were multinational, whereas one study was conducted in Norway (NOR-SWITCH)

Charakteristika der Population:

- Across studies, inclusion criteria required participants to be adults (aged ≥ 18) with a diagnosis of CD; four of six studies required participants to have a CDAI score of 220–450, one study (GEMINI 3) specified 220–400 and another (NOR-SWITCH) did not specify a CDAI score. Prior TNFi use was not permitted in three studies (SONIC, PLANET CD, CT-P13 SC trial), stable treatment with infliximab for ≥ 6 months was an inclusion criterion in NOR-SWITCH, and treatment failure with corticosteroids, immunosuppressive agents or TNFis was an inclusion criterion for GEMINI 2 and GEMINI 3 (within the past 5 years).

- A total of 2,020 participants were initially randomised/ assigned to relevant treatment arms of the selected studies. The mean/median age ranged from 32.0 to 39.5 years, 39% to 56% of participants were female, mean/median body weight ranged from 66.1 to 72.0 kg (where reported) and mean/median disease duration ranged from 2.2 to 14.3 years
- In allen Studien waren Personen entweder mit Biologikum oder konventioneller Therapie vorbehandelt.

Qualität der Studien:

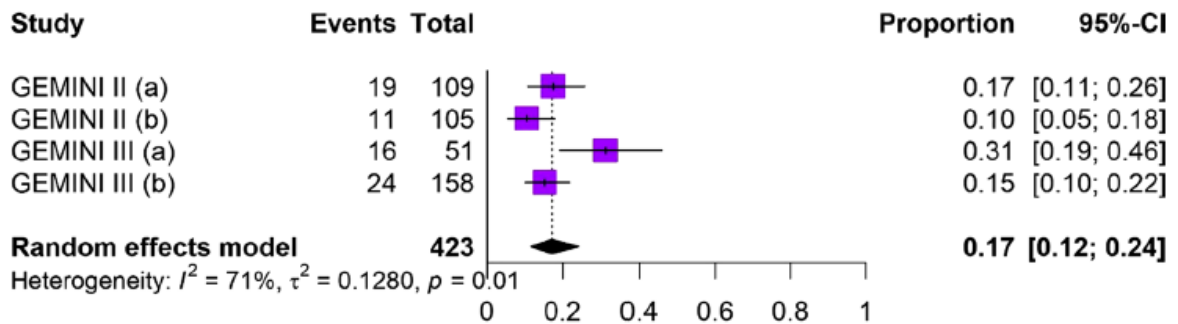
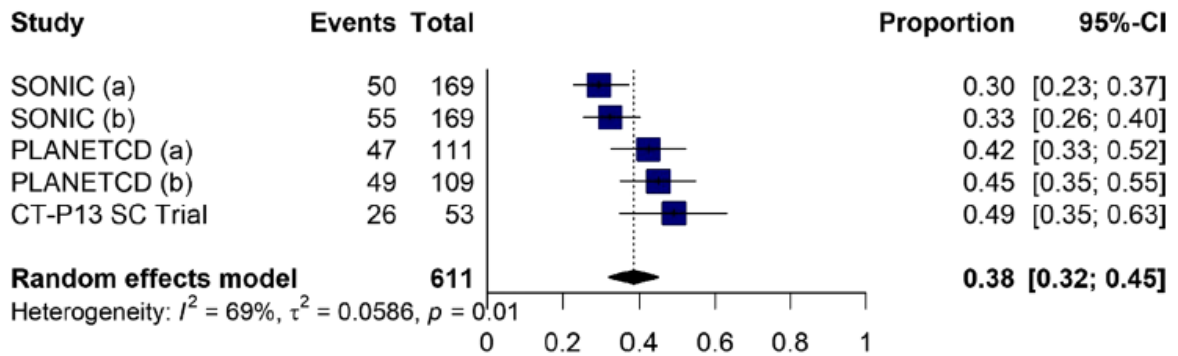
A.

	Allocation concealment	Blinding of outcome assessment	Blinding of participants and personnel	Incomplete outcome data	Other bias	Random sequence generation	Selective reporting
CT-P13 SC trial	-	+	-	-	+	+	+
GEMINI 2	-	-	-	+	-	+	+
GEMINI 3	+	-	+	+	+	+	+
NOR-SWITCH	+	?	+	+	-	+	+
PLANET CD	+	+	+	+	-	+	+
SONIC	+	?	+	-	?	+	+

+ Low risk of bias
 ? Unclear risk of bias
 - High risk of bias

Studienergebnisse:

A.



B.

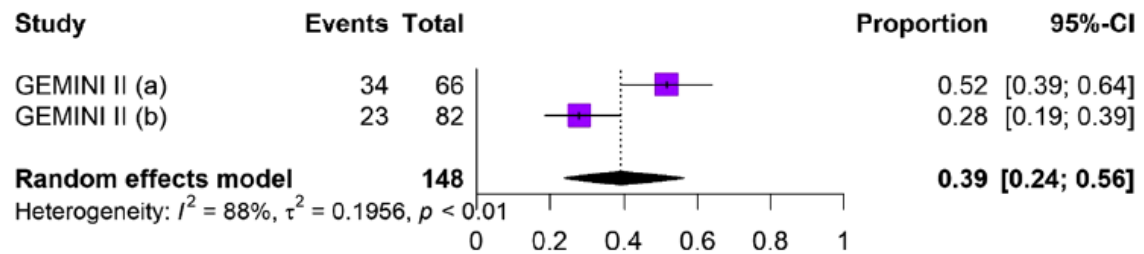
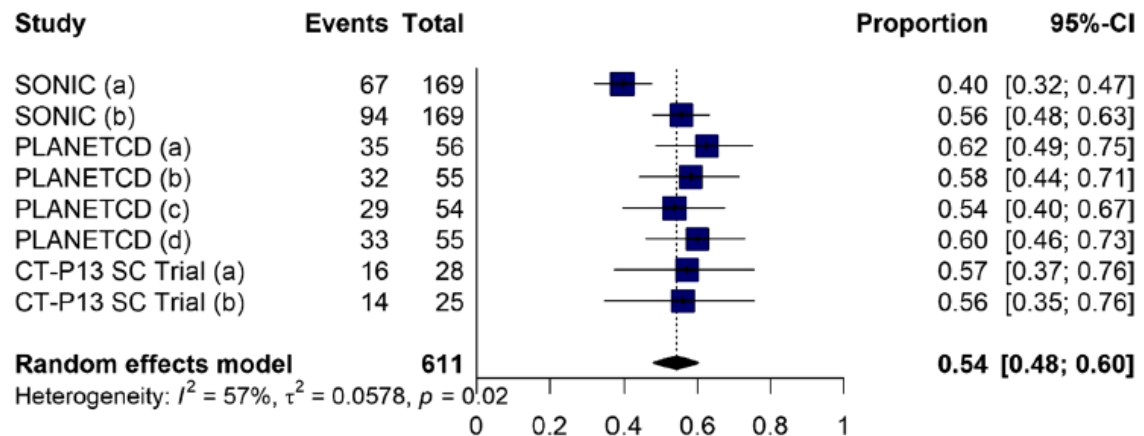


Fig. 5 Forest plots showing the proportion of patients with Crohn's disease achieving clinical remission during **A** the induction phase and **B** the maintenance phase with infliximab (upper plot) or vedolizumab (lower plot). Panel A SONIC (a): IFX IV (corticosteroid free); SONIC (b): combination therapy; PLANET CD (a): patients with CT-P13 IV only; PLANET CD (b): patients with CT-P13 IV and IFX IV; GEMINI 2 (a): VDZ before TNFi; GEMINI 2 (b): VDZ after TNFi failure; GEMINI 3 (a): VDZ IV before TNFi; GEMINI 3 (b): VDZ IV after TNFi failure. Abbreviation: CI, confidence interval; IFX, infliximab; IV, intravenous; TNFi, tumour necrosis factor- α inhibitor; VDZ, vedolizumab. Panel B SONIC (a): IFX IV (corticosteroid free); SONIC (b): combination therapy; PLANET CD (a): CT-P13 IV only; PLANET CD (b): CT-P13 IV switch to IFX IV; PLANET CD (c): IFX IV only; PLANET CD (d): IFX IV switch to CT-P13 IV; CT-P13 SC trial (a): CT-P13 SC only; CT-P13 SC trial (b): CT-P13 IV switch to CT-P13 SC; GEMINI 2 (a): VDZ before TNFi; GEMINI 2 (b): VDZ after TNFi failure. Abbreviation: CI, confidence interval; IFX, infliximab; IV, intravenous; SC, subcutaneous; TNFi, tumour necrosis factor- α inhibitor; VDZ, vedolizumab

- Induction

- During the induction phase, pooled results for efficacy outcomes in patients with CD showed that a higher proportion of patients treated with infliximab achieved a CDAI-70 response, CDAI-100 response or clinical remission with non-overlapping 95% CIs, in comparison with patients treated with vedolizumab
- maintenance phase
 - In the maintenance phase, a CDAI-70 response was not reported for vedolizumab, so only the data for infliximab is presented (Additional file 1: Fig. 3); a numerical advantage with overlapping 95% CIs was observed with infliximab over vedolizumab for CDAI-100 and clinical remission
- Safety
 - Pooled results for safety outcomes (Fig. 6A; Additional file 1: Figs. 5–10) showed that the proportions of patients experiencing AEs, SAEs, or who discontinued due to AEs were similar in infliximab- and vedolizumab-treated patients. A higher rate of infection was reported with infliximab; however, when it comes to serious infections, similar rates between infliximab and vedolizumab are observed. Six percent of patients treated with infliximab discontinued because the treatment was ineffective (Additional file 1: Fig. 10) while one study was available for vedolizumab, where almost one-third of patients (37.7%) discontinued vedolizumab treatment due to lack of efficacy in the maintenance phase

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our results show that infliximab yielded better efficacy than vedolizumab for all the efficacy outcomes in patients with CD or UC during the induction phase, and comparable clinical efficacies with overlapping 95% CI in both diseases during the maintenance phase. The safety profiles of infliximab and vedolizumab in both cohorts were generally similar in terms of the proportions of patients experiencing AEs, SAEs, infection, and serious infection, as well as the rates of discontinuations due to AEs in the analysed study period.

The level of heterogeneity observed within the metaanalyses was generally high, with I² values exceeding 60% in a number of instances. This was likely influenced by the inclusion of studies with heterogeneous populations (e.g., TNFi-naïve patients and patients who had not responded adequately to prior TNFi therapy), as evidenced by the broad range of median disease durations reported across studies. It was not possible to conduct sensitivity analyses to address the source of heterogeneity due to small amount of available data. Likewise, the head-to-head trial is in need to address biases among the population and different study designs.

3.3 Leitlinien

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), 2021 [3].

Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn; S3 Leitlinie, Langfassung

Zielsetzung

- Ziel der Leitlinie soll sein, in der hausärztlichen, internistischen, chirurgischen, pädiatrischen und gastroenterologischen Praxis einfach anwendbar zu sein.
- Die Behandlung besonders schwerer oder komplizierter Fälle, wie sie in Spezialambulanzen und spezialisierten Praxen erfolgt, kann durch diese Leitlinie nicht vollständig abgebildet werden.
- Patientenzielgruppe sind Patient*innen mit M. Crohn jeden Alters.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

Die systematische Recherche nach Literatur schließt an die Vorgängerversion an und wurde in der Zeit vom 02. Juni 2012 bis 12. Mai 2020 in der Medline-Datenbank über die PubMed-Suchoberfläche für 16 Schlüsselfragen [...] durchgeführt.

LoE

Die Literaturbewertung wurde nach der Evidenzklassifizierung des Oxford Centre for Evidence-based Medicine (2011) durchgeführt.

GoR

Tabelle 1: Schema zur Graduierung von Empfehlungen

<u>Empfehlungsgrad</u>	<u>Beschreibung</u>	<u>Syntax</u>
A	starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

Empfehlungen

M. Crohn – Leitlinie AG 02 akuter Schub

Empfehlung 2.4 (neu 2020)

Vor der Einleitung einer Therapie mit Immunsuppressiva oder Biologika sollte eine chirurgische Intervention als Alternative geprüft werden.

Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Empfehlung 2.5 (neu 2020)

Bei persistierender oder erneuter Aktivität eines M. Crohn sollte die bisherige Therapie optimiert werden (Prüfung der Adhärenz, Dosis, Dosierungsintervalle, Komedikation) bevor eine Umstellung der Therapie erfolgt.

Expertenkonsens, Empfehlung, Konsens

Akuter Schub, hohe Krankheitsaktivität

Empfehlung 2.9 (geprüft 2020)

M. Crohn-Patient*innen mit Befall der Ileozökalregion und/oder des rechtsseitigen Colons und hoher Entzündungsaktivität sollen initial mit systemisch wirkenden Steroiden behandelt werden.

Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Patient*innen mit aktiver Colitis-Crohn sollen initial mit systemischen Glukokortikoiden behandelt werden.

Expertenkonsens, starke Empfehlung, Konsens

Akuter Schub, distaler Befall

Empfehlung 2.10 (modifiziert 2020)

Bei distalem Colon-Befall können Suppositorien, Klysmen oder Schäume (Mesalazin, Budesonid, Steroide) eingesetzt werden.

Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens

Akuter Schub, Befall des oberen Gastrointestinaltraktes

Empfehlung 2.11 (neu 2020)

M. Crohn-Patient*innen mit ausgedehntem Dünndarmbefall und/oder Befall des oberen GI-Traktes sollten initial mit systemisch wirkenden Steroiden behandelt werden. Eine frühzeitige immunsuppressive Therapie oder Therapie mit TNF- α -Antikörpern (im Falle von Infliximab ist die Kombination mit Thiopurinen zu erwägen), Ustekinumab oder Vedolizumab sollten erwogen werden*.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

** Die Medikamente sind alphabetisch gereiht. Wenn nicht anders angegeben, impliziert diese Reihung keine Priorisierung für den klinischen Einsatz.*

Akuter Schub, steroidrefraktärer Verlauf

Empfehlung 2.12 (neu 2020)

Der steroidrefraktäre M. Crohn mit mittlerer bis hoher Krankheitsaktivität sollte primär mit TNF- α -Antikörpern (im Falle von Infliximab ggf. kombiniert mit einem Thiopurin) oder Ustekinumab oder Vedolizumab behandelt werden*.

Expertenkonsens, Empfehlung, Konsens

** Die Medikamente sind alphabetisch gereiht. Wenn nicht anders angegeben, impliziert diese Reihung keine Priorisierung für den klinischen Einsatz.*

Empfehlung 2.13 (neu 2020)

Bei einem isolierten Befall der Ileozökalregion, kurzer Anamnese und fehlendem Ansprechen auf Steroide ist das operative Vorgehen (Ileozökalresektion) verglichen mit der Therapie mit Infliximab als gleichwertig anzusehen.

Expertenkonsens, Konsens

Empfehlung 2.17 (neu 2020)

Patient*innen mit einem steroidabhängigen M. Crohn sollten mit einem Thiopurinen, MTX oder einem TNF- α -Antikörper (im Falle von Infliximab ggf. kombiniert mit Thiopurinen), Ustekinumab oder Vedolizumab behandelt werden*.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

* Die Medikamente sind alphabetisch gereiht. Wenn nicht anders angegeben, impliziert diese Reihung keine Priorisierung für den klinischen Einsatz.

M. Crohn – Leitlinie AG 03 Remissionserhaltung, einschließlich prä- und postoperativer Therapie

Empfehlung 3.7 (neu 2020)

Erleidet ein*e Patient*in ein Rezidiv der entzündlichen Aktivität soll eine Re-Evaluation der Krankheitssituation vorgenommen werden, um über die weitere Therapie zu entscheiden. Dabei soll auch eine chirurgische Option bedacht werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Feuerstein J et al., 2021 [4].

American Gastroenterological Association (AGA)

AGA clinical practice guidelines on the medical management of moderate to severe luminal and perianal fistulizing Crohn's disease

siehe auch: Technical Review (Singh S et al., 2021) [12] und Clinical Decision Support Tool [1]

Zielsetzung

This document presents the official recommendations of the AGA on the medical management of moderate to severe luminal and fistulizing CD in adults. This guideline addresses the outpatient medical management of moderate to severe luminal and fistulizing CD, although we anticipate that most of the recommendations would apply to inpatients as well.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Multidisziplinäre Leitliniengruppe, keine Einbeziehung einer Patientenvertretung;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

The search was initially conducted on August 4, 2019. A focused update using PubMed for new randomized controlled trials (RCTs) on PICO of interest was performed on July 31, 2020.

LoE / GoR

The AGA process for developing clinical practice guidelines follows the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) approach [...].

*Table 1: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
Definitions for Certainty of the Evidence*

Quality grade	Definition
High	We are very confident that the true effect lies close to the estimate of the effect.
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate. The true effect is likely to be close to the estimate of effect, but there is a possibility that it is substantially different.
Low	Our confidence in the estimate is limited. The true effect may be substantially different from the estimate of effect.
Very low	We have very little confidence in the effect estimate. The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.
Evidence gap	Available evidence is insufficient to determine true effect.

*Table 2: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
Definitions for Strength of Recommendation and Guide to Interpretation*

Strength of recommendation	Wording in the guideline	For the patient	For the clinician
Strong	"The AGA recommends..."	Most individuals in this situation would want the recommended course and only a small proportion would not.	Most individuals should receive the recommended course of action. Formal decision aids are not likely to be needed to help individuals make decisions consistent with their values and preferences.
Conditional	"The AGA suggests..."	The majority of individuals in this situation would want the suggested course, but many would not.	Different choices would be appropriate for different patients. Decision aids may be useful in helping individuals in making decisions consistent with their values and preferences. Clinicians should expect to spend more time with patients when working towards a decision.
No recommendation	"The AGA makes no recommendation..."		The confidence in the effect estimate is so low that any effect estimate is speculative at this time.

Empfehlungen (siehe Anhang, Abbildung 1)

Pharmacologic Management of Adult Patients with Moderate to Severe Luminal Crohn's Disease

Recommendation 2A

In adult outpatients with moderate to severe CD who are naïve to biologic drugs, the AGA recommends the use of infliximab, adalimumab, or ustekinumab, over certolizumab pegol for the induction of remission (*Strong recommendation, moderate certainty evidence*) and suggests the use of vedolizumab over certolizumab pegol for the induction of remission (*Conditional recommendation, low certainty evidence*).

Recommendation 2B

In adult outpatients with moderate to severe CD who never responded to anti-TNF α (primary nonresponse), the AGA recommends the use of ustekinumab (*Strong recommendation, moderate certainty evidence*) and suggests the use of vedolizumab over no treatment for the induction of remission (*Conditional recommendation, low certainty evidence*).

Recommendation 2C

In adult outpatients with moderate to severe CD who previously responded to infliximab (secondary nonresponse), the AGA recommends the use of adalimumab or ustekinumab (*Strong recommendation, moderate certainty evidence*) and suggests the use of vedolizumab over no treatment for the induction of remission (*Conditional recommendation, low certainty evidence*).

Comment: If adalimumab was the first-line drug used, there is indirect evidence to suggest the option of using infliximab as a second-line agent.

Hintergrund

There were no head-to-head trials comparing the efficacy of different agents for induction and maintenance of remission. Therefore, indirect evidence was derived using network meta-analysis from drug trials with similar study designs and outcomes [...]. The analysis included 8 RCTs with a total of 1458 biologic-naïve patients with moderate to severe luminal CD. On network metaanalysis, infliximab was more effective than certolizumab pegol (OR, 4.33; 95% CI, 1.83–10.27) with moderate confidence in estimates (rated down for imprecision) and low confidence in estimates supporting its use over vedolizumab (OR, 2.20; 95% CI, 0.79–6.07) or ustekinumab (OR, 2.14; 95% CI, 0.89–5.15) rated down for imprecision. There was moderate confidence in estimates for the use of ustekinumab (OR, 2.02; 95% CI, 1.09–3.75) or adalimumab (OR, 2.97; 95% CI, 1.16–6.70) over certolizumab pegol with low confidence in estimates (rated down for very serious imprecision). There was low confidence in the estimates for the use of vedolizumab over certolizumab pegol (OR 1.97; 95% CI, 0.88–4.41). There was no significant difference in the efficacy of adalimumab, ustekinumab, or vedolizumab as a first-line agent (very low certainty evidence).

The second part of the network meta-analysis compared drug efficacy after a prior failure of a TNF α antagonist can be categorized as primary or secondary nonresponse [...].

In patients with prior TNF α antagonist exposure, 6 RCTs with 1606 patients were included in this part of the network meta-analysis. [...] ustekinumab was superior to placebo (OR, 2.58; 95% CI, 1.50–4.44) with moderate certainty evidence rating down for imprecision. Using adalimumab in patients with prior intolerance or secondary nonresponse to

infliximab (OR, 3.57; 95% CI, 1.66–7.65) was supported by low certainty evidence rating down for very serious imprecision related to very wide CIs and crossing unity [...].

Recommendation 3A

In adult outpatients with moderate to severe CD, the AGA suggests against the use of thiopurines monotherapy over no treatment for achieving remission. (*Conditional recommendation, very low certainty evidence*).

Recommendation 3B

In adult outpatients with quiescent moderate to severe CD (or patients in corticosteroid-induced remission), the AGA suggests the use of thiopurines monotherapy over no treatment for the maintenance of remission. (*Conditional recommendation, low certainty evidence*).

Recommendation 3C

In adult outpatients with quiescent moderate to severe CD, the AGA suggests the use of subcutaneous or intramuscular methotrexate monotherapy over no treatment for the induction and maintenance of remission. (*Conditional recommendation, moderate certainty evidence*).

Recommendation 3D

In adult outpatients with quiescent moderate to severe CD, the AGA suggests against the use of oral methotrexate monotherapy over no treatment for the induction and maintenance of remission. (*Conditional recommendation, very low certainty evidence*).

Hintergrund

In adult outpatients with moderate to severe luminal CD, the Guideline Panel suggests against using thiopurines over no treatment for achieving remission because 5 trials including 380 patients treated with thiopurines did not show increased efficacy compared with placebo in achieving corticosteroid-free remission in patients who were corticosteroid-dependent. The certainty of the evidence was very low due to serious bias, indirectness, and serious imprecision. However, 5 RCTs did demonstrate that thiopurines were significantly more effective than placebo or no treatment (RR, 0.62; 95% CI, 0.47–0.81) for maintaining corticosteroid-free clinical remission. The certainty of evidence was rated down for bias due to inadequate blinding and imprecision because of low OIS.

[...] Subcutaneous methotrexate doses at 25 mg/wk was evaluated in 1 trial of 141 patients and was effective for induction of remission (RR, 0.75; 95% CI 0.61–0.93). For maintenance of remission, subcutaneous methotrexate dosed at 15 mg/wk was evaluated in 1 trial of 76 patients after they had achieved remission with 16–25 weeks of 25 mg/wk subcutaneous methotrexate. Subcutaneous methotrexate was more effective than placebo for maintaining corticosteroid-free remission (RR, 0.57; 95% CI 0.34–0.94). The certainty of evidence was moderate for induction and maintenance of remission, rating down for imprecision due to the small sample size.

In contrast to subcutaneous methotrexate, oral methotrexate was evaluated in a single RCT dosed at 12.5 mg/wk and was not effective for inducing remission (RR, 1.14; 95% CI, 0.72–1.82). In the maintenance arm of the study, 12.5 mg/wk was not more effective than placebo for maintaining remission (RR, 0.30; 95% CI, 0.04–2.27). The certainty of evidence was very low due to indirectness from the lower doses of methotrexate and very serious imprecision due to the very wide 95% CI. The Guideline Panel noted that the single RCT evaluating oral methotrexate may have used a dose that is suboptimal.¹³ It is not clear if a higher dose of oral methotrexate would be more effective.

Recommendation 4

In adult outpatients with moderate to severe CD, the AGA recommends the use of biologic drug monotherapy over thiopurine monotherapy for the induction of remission. (*Strong recommendation, moderate certainty evidence*).

Hintergrund

The SONIC (Study of Biologic and Immunomodulator Naïve Patients in Crohn's Disease) study design was a 3-arm RCT including biologic and immunomodulator-naïve patients comparing infliximab vs azathioprine vs infliximab + azathioprine.¹⁴ Infliximab was more effective than azathioprine for induction of clinical remission (RR, 0.79; 95% CI, 0.67–0.94) and endoscopic remission (65 of 93 vs 91 of 109; $P < .01$). The certainty of evidence was moderate, rating down for imprecision due to low OIS. Data on other biologics compared with thiopurines for induction of remission were lacking. However, given the overall efficacy of other biologics compared with placebo, and thiopurines failing to show efficacy compared with placebo for induction of remission, indirect evidence suggests that other biologics would also be more effective than thiopurines for induction of remission. Similarly, no RCTs compared biologic monotherapy with methotrexate monotherapy and data are therefore lacking.

Recommendation 5A

In adult outpatients with moderate to severe CD who are naïve to biologics and immunomodulators, the AGA suggests the use of infliximab in combination with thiopurines for the induction and maintenance of remission over infliximab monotherapy. (*Conditional recommendation, moderate certainty evidence*).

Comment: Based on indirect evidence, combination infliximab with methotrexate may be more effective over infliximab monotherapy.

Recommendation 5B

In adult outpatients with moderate to severe CD who are naïve to biologics and immunomodulators, the AGA suggests the use of adalimumab in combination with thiopurines for the induction and maintenance of remission over adalimumab monotherapy. (*Conditional recommendation, very low certainty evidence*).

Comment: Based on indirect evidence, combination adalimumab with methotrexate may be more effective over adalimumab monotherapy.

Recommendation 5C

In adult outpatients with moderate to severe CD, the AGA makes no recommendation regarding the use of ustekinumab or vedolizumab in combination with thiopurines or methotrexate over biologic drug monotherapy for the induction and maintenance of remission. (*No recommendation, knowledge gap*)

Hintergrund

Two trials compared infliximab with a thiopurine to infliximab monotherapy. Combination therapy was more effective for induction of remission (RR, 0.77; 95% CI, 0.64–0.92). Although there were no direct maintenance trials, both of these studies included follow-up of patients with active disease up to 50 of 52 weeks with combination therapy showing greater efficacy than infliximab monotherapy for maintenance of remission (RR, 0.74; 95% CI, 0.60–0.90). The certainty of evidence for induction of remission was moderate, rating down for imprecision, given the low OIS. Maintenance of remission certainty of evidence was low. This was rated down for indirectness (entering the maintenance with active disease and not specifically quiescent disease) and imprecision due to the low OIS.

Combination therapy using infliximab and methotrexate vs infliximab monotherapy was compared in 1 RCT with 126 patients. There was no difference in achieving corticosteroid-free remission at week 14 (RR, 1.07; 95% CI, 0.57–2.03) and at week 50 there was no difference in failure to maintain corticosteroid-free clinical remission (RR, 1.18; 95% CI, 0.68–2.03). The certainty of evidence for induction and maintenance of remission using infliximab with methotrexate was rated low due to very serious imprecision.

A single open-label RCT (DIAMOND study group) compared adalimumab and azathioprine to adalimumab monotherapy for 52 weeks. There was no difference between the 2 groups for induction of remission (RR, 1.31; 95% CI, 0.80–2.14) or maintenance of remission (RR, 1.13; 95% CI, 0.72–1.78).¹⁵ However, combination therapy was associated with higher rates of endoscopic remission at week 26 compared with adalimumab monotherapy (48 of 57 [84.2%] vs 37 of 58 [63.2%]; $P = .02$). The certainty of evidence was very low, rating down for risk of bias (unblinded study with high rates of drug discontinuations due to treatment intolerance), indirectness of outcomes, and imprecision from the low OIS.

Importantly, use of combination therapy may be even more important in the subset of patients who have developed secondary nonresponse to TNF α antagonists. Roblin et al¹⁶ noted that combination therapy resulted in improved outcomes without clinical failure or unfavorable pharmacokinetics at 24 months, with improvements of 77%–78% for TNF α antagonists with a thiopurine compared with 22% with TNF α antagonists monotherapy ($P < .001$).

There were no RCTs to provide data on combination therapy using vedolizumab or ustekinumab with a thiopurine or methotrexate [...].

Recommendation 7

In adult outpatients with moderate to severe CD, the AGA suggests early introduction with a biologic with or without an immunomodulator rather than delaying their use until after failure of 5-aminosalicylates and / or corticosteroids. (*Conditional recommendation, low certainty evidence*)

Hintergrund

The evidence informing this recommendation was based on several RCTs. D'haens et al²⁰ randomized patients to early combination therapy with an immunosuppressant and infliximab compared with conventional step therapy in which patients were first given corticosteroids followed by azathioprine and infliximab. At 52 weeks, 61.5% of patients in the early combined immunosuppression group were in corticosteroid- and surgery-free remission compared with 42.2% in the step-up therapy arm (RR for failure to achieve remission, 0.67; 95% CI, 0.46–0.97). A long-term extension arm of this trial to 8 years suggested lower rates of clinical relapse, and corticosteroid use in the patients randomized to early combination therapy. The certainty of the evidence was low due to risk of bias (open label trial) and imprecision (low OIS).

The REACT (Randomised Evaluation of an Algorithm for Crohn's Treatment) study was an open-label cluster randomized trial that compared an algorithmic approach of early combination therapy with an immunomodulator and biologic drug or conventional management of CD in 1982 patients.²¹ At 12 months, there was no significant difference in rates of corticosteroid-free remission (66% early combination therapy vs 62% in usual care). However, at 24 months, patients in the early combination therapy arm had lower rates of major adverse disease-related complications compared with conventional management (hazard ratio, 0.73; 95% CI, 0.62–0.86).

Data for early use of thiopurines alone was evaluated by Cosnes et al²² in an RCT of 122 patients in which patients were randomized to early azathioprine (within 6 months of CD diagnosis) vs conventional management in which azathioprine was only used in cases of corticosteroid dependency, in those not responding to corticosteroids, or those with

perianal disease.²² During a 3-year follow-up, no significant differences were observed in the risk of corticosteroid-requiring flare (58 of 65 [89%] vs 61 of 67 [91%]; $P = .73$), hospitalization (22 of 65 [34%] vs 26 of 67 [39%]; $P = .74$), or CD-related surgery (5 of 65 [8%] vs 4 of 67 [6%]; $P = .68$). Evidence was rated low due to risk of bias (open-label trial) and imprecision (very wide CI).

Data for 5-aminosalicylates indicate that these drugs are not effective for the management of moderate to severe CD (see question 9 below) [...].

Recommendation 9

In adult outpatients with moderate to severe CD, the AGA recommends against the use of 5-aminosalicylates or sulfasalazine over no treatment for the induction or maintenance of remission. (*Strong recommendation, moderate certainty evidence*)

Hintergrund

Two RCTs compared 5-aminosalicylates with placebo for induction of remission but the underlying severity of CD was not clear. There was no specific subgroup with moderate to severe CD that could be extracted for our analysis. In these 2 studies, 5-aminosalicylates did not reach the MCID of 10% over placebo (RR, 0.90; 95% CI, 0.81-1.00). Sulfasalazine was evaluated in 3 RCTs, but the overall severity of CD was not clear. In these studies, sulfasalazine was more effective than placebo for induction of remission over 6-17 weeks (RR, 0.78; 95% CI, 0.65-0.93) [...].

For maintenance of remission, 4 studies (415 patients) treated with sulfasalazine and 11 RCTs with 2014 patients treated with 5-aminosalicylates did not find either drug to be more effective than placebo for maintenance of remission (sulfasalazine: RR, 0.98; 95 % CI, 0.82-1.17, 5-aminosalicylates: RR, 1.02; 95 % CI, 0.92-1.16). The certainty of evidence for 5-aminosalicylates was moderate, rating down for imprecision (modest benefit and harm could not be excluded) [...].

Referenzen

13. Oren R, Moshkowitz M, Odes S, Becker S, Keter D, Pomeranz I, et al. Methotrexate in chronic active Crohn's disease: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Am J Gastroenterol* 10997;92(12): 2203-2209.
14. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2010;362:1383-1395.
15. Hisamatsu T, Kato S, Kunisaki R, Matsuura M, Nagahori M, Motoya S, et al. Withdrawal of thiopurines in Crohn's disease treated with scheduled adalimumab maintenance: a prospective randomised clinical trial (DIAMOND2). *J Gastroenterol* 2019;54(10):860-870.
20. D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008;371(9613):660-667.
21. Khanna R, Bressler B, Levesque BG, Zou G, Stitt LW, Greenberg GR, et al. Early combined immunosuppression for the management of Crohn's disease (REACT): a cluster randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386(10006):1825-1834.
22. Cosnes J, Bourrier A, Laharie D, Nahon S, Bouhnik Y, Carbonnel F, et al. Early administration of azathioprine vs. conventional management of Crohn's Disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2013;145(4):758-765.e2.

Torres J et al., 2020 [13].

European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)

ECCO Guidelines on therapeutics in Crohn's disease: medical treatment

Zielsetzung

[...] aimed at providing evidence-based providing evidence-based guidance on critical aspects of IBD care to all health care professionals who manage patients with IBD. [...]

ECCO reviewed the available high-quality evidence on the medical management of CD and developed evidence-based recommendations on the medical treatment of adult patients with CD. These guidelines do not cover specific situations, such as postoperative management of adult patients with CD, which has already covered in the latest ECCO Guidelines on Crohn's disease.¹⁰

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

[...] a comprehensive literature search on EMBASE, PubMed/Medline, and Cochrane Central databases [...] (2018).

LoE

The quality of evidence was classified into the following four categories in accordance with the GRADE approach:

- 'high' [meaning that further research is unlikely to change our confidence in the effect estimates]
- 'moderate' [further research may change our confidence in the effect estimates]
- 'low' [further research likely to change our confidence in the effect estimates]
- 'very low' [meaning that any estimate of effect is very uncertain]

GoR

The strength of each recommendation was graded as either 'strong' [meaning the desirable effects of an intervention clearly outweigh the undesirable effects, or vice versa] or as 'weak' [meaning the balance is less certain], considering also the quality of evidence, values or preferences, and resource use.

Empfehlungen

4. Medical management of Crohn's disease

Section 1 – Introduction of Remission

Moderate-to-severe disease

Recommendation 1.5 ECCO CD Treatment GL [2019]

We recommend the use of TNF inhibitors [infliximab, adalimumab, and certolizumab pegol] to induce remission in patients with moderate-to-severe Crohn's disease who have not responded to conventional therapy [strong recommendation, moderate-quality evidence].

Hintergrund

[...] Data on anti-TNF agents versus placebo [infliximab, adalimumab, and certolizumab pegol] from several meta-analyses of RCTs⁶²⁻⁶⁴ support their efficacy for induction of clinical remission [RR 1.6; 95% CI: 1.17–2.36] and clinical response [RR: 1.43; 95% CI: 1.17–1.73] in patients who did not achieve adequate response or were intolerant to corticosteroids and/or immunosuppressants. Limited endoscopic data were available for the induction period; two studies showed a non-significant trend towards enhanced mucosal healing [RR: 3.25; 95% CI: 0.53–19.8].^{65,66} However, the evidence was downgraded due to imprecision. Data on clinical remission were highly heterogeneous [$I^2 = 63\%$], and data on endoscopic improvement were affected by high imprecision due to the low number of patients included in the meta-analysis [$n = 35$]. Data on patient-reported outcomes [PRO] response and remission, biochemical and radiological improvement, and quality of life are insufficient. There was no difference in terms of AEs [RR: 0.99; 95% CI: 0.90–1.08].

The choice of anti-TNF agent depends on patient preference, availability, cost, and accessibility. However, in a 2015 network meta-analysis, pairwise comparison revealed that infliximab with AZA [OR: 3.1; 95% CI: 1.4–17.7] and adalimumab monotherapy [OR: 2.1; 95% CI: 1–4.6] were superior to certolizumab pegol for induction of remission.⁶⁷

The timing of introduction of biologic agents is a matter of debate. It has been suggested that patients presenting with poor prognostic factors [e.g. fistulising perianal disease, extensive disease, deep ulcerations, complicated phenotype] would benefit from the early introduction of anti-TNF to achieve a reduced risk of surgery, hospitalisation, or development of disease-related complications.¹⁵ Furthermore, anti-TNF agents might be more effective if introduced earlier [in the first 2 years] in disease course,⁶⁸⁻⁷² although these results are based on post-hoc analyses from clinical trials.

Recommendation 1.6 ECCO CD Treatment GL [2019]

We suggest against the combination of adalimumab and thiopurines over adalimumab alone to achieve clinical remission and response [weak recommendation, moderate-quality evidence].

Hintergrund

Only one RCT [the DIAMOND trial]⁷³ studied the use of combination therapy of adalimumab with thiopurine as compared with adalimumab monotherapy for the induction of clinical remission in patients naïve to both therapies. In this trial, combination therapy was not superior to adalimumab monotherapy for inducing clinical remission [RR: 0.95; 95% CI: 0.78–1.15]. However, combination therapy was associated with endoscopic improvement at Week 26 [RR: 1.32; 95% CI: 1.06–1.65], although this benefit was lost at the end of 1 year. There was no increase in AEs leading to discontinuation associated with combination therapy [RR: 1.03; 95% CI: 0.60–1.78]. Of note, the dose of AZA used in this trial was lower than the usual dose used in CD patients [25–100 mg/day instead of 2–2.5 mg/kg/day].

Recommendation 1.7 ECCO CD Treatment GL [2019]

We recommend combination therapy with a thiopurine when starting infliximab to induce remission in patients with moderate-to-severe Crohn's disease, who have had an inadequate response to conventional therapy [strong recommendation, moderate-quality evidence].

Hintergrund

The SONIC [Study Of Biologic and Immunomodulator Naïve Patients In Crohn's Disease] RCT⁷⁰ compared the efficacy of infliximab combined with AZA over infliximab monotherapy in patients naïve to both therapies, who failed to respond to steroids or 5-ASA. Combination therapy resulted in higher rates of clinical remission at Week 26 as compared with infliximab monotherapy [RR: 1.64; 95% CI: 1.07–2.53]. Combination therapy was also more likely to result in mucosal healing at this timepoint [RR: 1.82; 95% CI: 1.01–3.26].

There was no difference in AEs for those receiving combination therapy. Rather, there were significantly lower rates of serious AEs in those receiving combination therapy [RR: 0.56; 95% CI: 0.32–0.97].

A commonly encountered scenario in clinical practice is patients who have failed or have had an inadequate response to thiopurines and in whom anti-TNF therapy is planned. No RCT has directly compared whether in such cases thiopurine maintenance in combination with the anti-TNF would carry additional benefits in terms of efficacy. A post-hoc analysis of RCTs has shown no added benefit of the continued use of immunomodulator therapy after starting anti-TNF therapy in this setting.⁷⁴ However, immunogenicity should be considered and, in the absence of direct evidence, an individualized approach should be considered.⁷⁴

Recommendation 1.8 ECCO CD Treatment GL [2019]

We recommend ustekinumab for induction of remission in patients with moderate-to-severe Crohn's disease with inadequate response to conventional therapy and/or to anti-TNF therapy [strong recommendation, high-quality evidence].

Hintergrund

[...] One systematic review and meta-analysis pooled the results from RCTs in which ustekinumab was compared with placebo for induction of remission in patients with moderate-to-severe active luminal CD⁷⁷. Four trials^{76,78–80} involving 1947 patients treated with different ustekinumab intravenous doses or equivalent placebo reported induction of clinical response and induction of clinical remission at Week 6. Data were extracted and a meta-analysis was performed, yielding an RR of obtaining clinical response of 1.56 [95% CI: 1.38–1.77] versus placebo. The quality of evidence was high. The RR of obtaining clinical remission was 1.76 [95% CI: 1.40–2.22]. The quality of evidence was high.

An endoscopic substudy involving 252 CD patients revealed that 47.7% of patients receiving ustekinumab achieved endoscopic improvement at 8 weeks as compared with 29.9% of those receiving placebo [RR: 1.60; 95% CI: 1.13–2.26]. The quality of evidence was moderate. Four trials^{76,78–80} reported on AEs [2024 patients] or serious AEs [1947 patients] after induction. The pooled RR of any AEs was not significantly different between ustekinumab and placebo [62.0% vs 63.9%; RR: 0.96; 95% CI: 0.90–1.03]. Similarly, the pooled RR of any serious AEs was not significantly different between ustekinumab and placebo [5.2% vs 6.4%; RR: 0.79; 95% CI: 0.54–1.15]; the quality of evidence was high. The rate of antibody drug formation seems to be low [under 5%].⁸¹

Recommendation 1.9 ECCO CD Treatment GL [2019]

We recommend vedolizumab for induction of response and remission in patients with moderate-to-severe Crohn's disease with inadequate response to conventional therapy and/or to anti-TNF therapy [strong recommendation, moderate-quality evidence].

Hintergrund

[...] Patients who do not achieve response at Week 6 can benefit from an additional administration at Week 10.⁸³ Three randomised trials involving 969 patients treated with vedolizumab or placebo reported on induction of clinical response, induction of clinical remission, and serious AEs in adult patients with moderate-to-severe active CD^{82,84,85}. Patients in these studies were followed up for 6 to 10 weeks. Clinical remission was more common in patients receiving vedolizumab compared with placebo [RR: 2.01; 95% CI: 1.50–2.71]. Likewise, clinical response was also more common in patients receiving vedolizumab compared with placebo [40.8% vs 25.7%; RR: 1.55; 95% CI: 1.14–2.11]. The quality of evidence for these outcomes was high. Rates of serious AEs with vedolizumab were not significantly different with placebo [RR: 0.94; 95% CI: 0.61–1.45]. The quality of evidence for this outcome was moderate due to serious imprecision arising from sparse data.

Recommendation 1.10 ECCO CD Treatment GL [2019]

We equally suggest the use of either ustekinumab or vedolizumab for the treatment of moderate-to-severe active luminal Crohn's disease in patients who have previously failed anti-TNF therapy [weak recommendation, very low-quality evidence].

Hintergrund

One systematic review and meta-analysis performed an indirect comparison of ustekinumab and vedolizumab for induction of remission in patients with moderate-to-severe active luminal CD who were non-responsive or intolerant to previous anti-TNF agents.⁸⁶ Four trials^{76,79,82,85} involving a total of 1249 patients treated with ustekinumab or vedolizumab reported on induction of clinical response and clinical remission. The pooled RR of clinical response [35.8% vs 33.1%; RR:1.14; 95% CI: 0.65–1.99] and clinical remission [16.3% vs. 13.3%; RR: 1.16; 95% CI: 0.54–2.48] were not significantly different between ustekinumab and vedolizumab, but the quality of evidence was very low for both outcomes. Four trials^{76,79,82,85} involving a total of 1541 patients treated with ustekinumab or vedolizumab reported on AEs or serious AEs after induction. The pooled RR of any AEs was not significantly different between ustekinumab and vedolizumab [64.2% vs 56.2%; RR: 1.00; 95% CI: 0.82–1.23]. Finally, the pooled RR of any serious AEs was not significantly different between ustekinumab and vedolizumab [7.1% vs 7.7%; RR: 0.95; 95% CI: 0.43–2.12]; the quality of evidence was very low. However, surgery should always be considered as an option in refractory patients.

Referenzen

10. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, Dias FJ, Rogler G, Lakatos PL, et al. ECCO. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016. Part 2: surgical management and special situations. *J Crohns Colitis* 2017;11(2):135-149.
15. Khanna R, Bressler B, Levesque BG, Zou G, Stitt LW, Greenberg GR, et al. Early combined immunosuppression for the management of Crohn's disease [REACT]: a cluster randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386(10006):1825–34.
62. Stidham RW, Lee TC, Higgins PD, Deshpande AR, Sussman DA, Singal AG, et al. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-TNF agents for the treatment of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39(12):1349–62.
63. Cholapranee A, Hazlewood GS, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, Ananthakrishnan AN. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of biologics for induction and maintenance of mucosal healing in Crohn's disease and ulcerative colitis controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45(10):1291–302.
64. Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, Hanauer SB, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106(4):644–59, quiz 60.
65. Rutgeerts P, Diamond RH, Bala M, Olson A, Lichtenstein GR, Bao W, et al. Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 2006;63(3):433–42; quiz 464.
66. Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ, Wolf DC, Geboes K, Colombel JF, et al. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial. *Gastroenterology* 2012;142(5):1102–1111.e2.
67. Hazlewood GS, Rezaie A, Borman M, Panaccione R, Ghosh S, Seow CH, et al. Comparative effectiveness of immunosuppressants and biologics for inducing and maintaining remission in Crohn's disease: a network meta-analysis. *Gastroenterology* 2015;148(2):344–354.e5; quiz e14–5.
68. Colombel JF, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rutgeerts P, Tang KL, et al. Randomised clinical trial: deep remission in biologic and immunomodulator naïve patients with Crohn's disease a SONIC post hoc analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41(8):734–46.
69. Colombel JF, Sandborn WJ, Allez M, Dupas JL, Dewit O, D'Haens G, et al. Association between plasma concentrations of certolizumab pegol and endoscopic outcomes of patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12(3):423–31. e1.
70. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362:1383–1395.
71. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132(1):52–65.

72. Schreiber S, Reinisch W, Colombel JF, Sandborn WJ, Hommes DW, Robinson AM, et al. Subgroup analysis of the placebo-controlled CHARM trial: increased remission rates through 3 years for adalimumab-treated patients with early Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2013;7(3):213–21.
73. Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K, Hisamatsu T, Nakase H, Yoshimura N, et al. Adalimumab monotherapy and a combination with azathioprine for Crohn's disease: a prospective, randomized trial. *J Crohns Colitis* 2016;10(11):1259–1266.
74. Jones JL, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, Baidoo L, Devlin S, Melmed GY, et al. Effects of concomitant immunomodulator therapy on efficacy and safety of anti-tumor necrosis factor therapy for Crohn's disease: a meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13(13):2233–2240.e1–2; quiz e177–8.
76. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, Blank MA, Johanns J, Guzzo C, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med* 2012;367(16):1519–1528.
77. MacDonald JK, Nguyen TM, Khanna R, Timmer A. Anti-IL-12/23p40 antibodies for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD007572.
78. Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, Scherl E, Fleisher MR, Katz S, et al. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Gastroenterology* 2008;135(4):1130–1141.
79. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2016;375(20):1946–1960.
80. Rutgeerts P, Gasink C, Chan D, Lang Y, Pollack P, Colombel JF, et al. Efficacy of Ustekinumab for inducing endoscopic healing in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2018;155(4):1045–1058.
81. Hanauer SB, Sandborn WJ, Feagan BG, Gasink C, Jacobstein D, Zou B, et al. IM-UNITI: Three-year efficacy, safety, and immunogenicity of ustekinumab treatment of Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2020;14(1):23–32.
82. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013;369:711–721.
83. European Medicine Agency. Entyvio Summary of Product Characteristics. 2014. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entyvio-epar-product-information_en.pdf Accessed Sep 16, 2019.
84. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, Fedorak RN, Paré P, McDonald JWD, et al. Treatment of active Crohn's disease with MLN0002, a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6(12):1370–1377.
85. Sands B, Feagan B, Rutgeerts P, Colombel JF, Sandborn WJ, Sy R, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology* 2014;147(3):618–627.e3.
86. Kawalec P, Moćko P. An indirect comparison of ustekinumab and vedolizumab in the therapy of TNF-failure Crohn's disease patients. *J Comp Eff Res* 2018;7(2):101–111.

Panaccione R et al., 2019 [8].

Canadian Association of Gastroenterology (CAG)

Canadian Association of Gastroenterology clinical practice guideline for the management of luminal Crohn's disease

Zielsetzung

The purpose of these consensus statements is to review the literature relating to the medical management of luminal CD and to develop specific statements regarding the various therapies available for ambulatory patients with mild to severe active disease. Furthermore, we offer practical guidance for the practicing clinician given the evidence.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;

- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Weder Gültigkeit noch Verfahren zur Überwachung und Aktualisierung beschrieben.

Recherche/Suchzeitraum:

[...] performed a systematic literature search of MEDLINE (1946 on), EMBASE (1980 on), and CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials) for trials published through February-April 2016.

LoE

The quality of evidence for each statement was graded as high, moderate, low, or very low, as described in GRADE^{11,12} and used in prior Canadian Association of Gastroenterology (CAG) consensus documents.¹³⁻¹⁶

GoR

- A level of agreement of $\geq 75\%$ of participants was needed to classify a statement as 'strong' (we recommend); if this threshold was not met, the statement defaulted to 'conditional' (we suggest).
- As per the GRADE method, a strong recommendation is indicative of a more broadly applicable statement ('most patients should receive the recommended course of action'), whereas a conditional recommendation suggests that clinicians should '[...] recognize that different choices will be appropriate for different patients and that they must help each patient to arrive at a management decision consistent with her or his values and preferences'.²⁰

Sonstige methodische Hinweise

- The consensus group defined 'corticosteroid-resistance' as a lack of a symptomatic response despite a course of oral prednisone of 40-60 mg/day (or equivalent) for a minimum of 14 days.
- 'Corticosteroid-dependence' was defined as the inability to withdraw oral corticosteroid therapy (within 3 months of initiation) without recurrence of symptoms, a symptomatic relapse within 3 months of discontinuing corticosteroid therapy, or the need for more than 1 course of corticosteroid therapy within 1 year.

Empfehlungen

Antibiotics

Statement 2

In patients with CD of any severity, we suggest against the use of systemically absorbed antibiotics to induce OR maintain complete remission.

GRADE: Conditional recommendation, very low-quality evidence for induction of remission, low-quality evidence for maintenance of remission

Vote: strongly agree, 75%; agree, 25%

Hintergrund

Two systematic reviews of RTCs have evaluated the efficacy of antibiotics for induction of remission in patients with CD.^{61,62} A meta-analysis of 10 trials found that antibiotics were superior to placebo,⁶¹ but when the 2 rifaximin trials were removed from the analysis, the efficacy was no longer significant. For maintenance of remission, 1 systematic review including 3 trials found that anti-tuberculous treatments were more effective than placebo

in maintaining remission.⁶¹ A more recent systematic review (published outside the search window), which included 1 additional study, reported similar results.⁶³

5-ASA

Statement 5

In patients with CD of any severity, we suggest against the use of oral 5-ASA to induce OR maintain complete remission.

GRADE: Conditional recommendation, very low-quality evidence for induction of remission, moderate-quality evidence for maintenance of remission

Vote: strongly agree, 50%; agree, 35%; uncertain, 15%

Hintergrund

Three systematic reviews have evaluated the efficacy of oral 5-ASA for the induction of remission in patients with active CD.^{65,66,73} These performed meta-analyses of various formulations and doses of non-sulfasalazine 5-ASAs (ie, mesalamine and olsalazine) and consistently reported no significant benefit with these agents over placebo for induction of remission.^{65,66,73} The recent update of the Cochrane analysis (published outside our search window) also reported no significant benefit of 5-ASAs over placebo for inducing response of remission.⁶⁷

A meta-analysis of 11 RCTs assessing the efficacy of mesalamine for maintenance therapy found a non-significant trend toward improvement over placebo (RR, 0.94; 95% CI, 0.87–1.01).⁶⁵ However, subgroup analysis of 3 RCTs that were at low risk of bias showed a significant benefit for mesalamine (RR, 0.85; 95% CI, 0.74–0.99).

Corticosteroids

Statement 9

In patients with moderate CD who have failed to respond to oral budesonide 9 mg/day, we suggest the use of prednisone 40-60 mg/day to induce complete remission.

GRADE: Conditional recommendation, low-quality evidence

Vote: strongly agree, 15%; agree, 80%; uncertain, 55%

Statement 10

In patients with moderate to severe CD, we recommend the use of oral prednisone 40-60 mg/day to induce complete remission.

GRADE: Strong recommendation, low-quality evidence

Vote: strongly agree, 50%; agree, 50%

Hintergrund

Evidence for the efficacy of oral corticosteroids over placebo is derived from 2 positive RCTs that have been included in 2 systematic reviews.^{74,80} In the analysis using induction of symptomatic remission as the outcome, corticosteroids were significantly more effective than placebo (RR, 1.99; 95% CI, 1.51–2.64).⁸⁰ Corticosteroids were associated with higher rates of adverse events than placebo (RR, 4.89; 95% CI, 1.98–12.07).⁸⁰

These studies predate the availability of budesonide, so it is unknown whether patients with previous non-response to budesonide would respond as well as budesonide-naïve patients. Meta-analysis of 8 RCTs demonstrated that budesonide was significantly less effective than conventional steroids for induction of remission at 8 weeks (RR, 0.85; 95% CI, 0.75–0.97).⁷⁵

The superior efficacy of conventional corticosteroids suggests that patients have a greater likelihood of responding and thus may benefit from these agents after failure of budesonide. Conversely, prednisone may be less effective in patients who have failed budesonide because these cases may be more difficult to treat, and the disease may have progressed during failure of budesonide treatment.

Immunosuppressants

Statement 15

In patients with CD of any severity, we suggest against the use of thiopurine monotherapy to induce complete remission.

GRADE: Conditional recommendation, low-quality evidence

Vote: strongly agree, 50%; agree, 45%; uncertain, 5%

Hintergrund

Two meta-analyses of the same 5 RCTs reported no significant difference in symptomatic remission rates between thiopurine monotherapy (azathioprine or 6-mercaptopurine) and placebo.^{91,92} Overall, 48% of patients receiving thiopurines (95/197) achieved remission compared with 37% of placebo patients (68/183) (RR, 1.23; 95% CI, 0.97–1.55).⁹² Azathioprine therapy was associated with a significant steroid-sparing effect compared with placebo (RR, 1.34; 95% CI, 1.02–1.77).⁹²

Statement 17

In patients with moderate to severe corticosteroid-dependent / resistant CD, we suggest parenteral methotrexate to induce complete remission.

GRADE: Conditional recommendation, very low-quality evidence

Vote: strongly agree, 10%; agree, 65%; uncertain, 10%

Hintergrund

Evidence for the efficacy of methotrexate for the induction of symptomatic remission comes from 2 systematic reviews; 1 included 2 trials⁹¹ and the other 3 trials.¹⁰² Only 2 trials were pooled, 1 negative trial using oral methotrexate¹⁰³ and 1 positive trial using intramuscular methotrexate,¹⁰⁴ and the resulting RR expressed as the risk of having ongoing active disease was not statistically significant (RR, 0.82; 95% CI, 0.65–1.03).⁹¹ However, the trial assessing the intramuscular formulation in corticosteroid-dependent patients demonstrated a significant benefit in favour of methotrexate over placebo, with symptomatic remission being achieved by 39% of patients with methotrexate, as compared with 19% with placebo (RR, 1.95; 95% CI, 1.09–3.48; P = .025). In addition, methotrexate therapy was associated with a significant steroid-sparing effect compared with placebo (P = .026).¹⁰⁴

A review of RCTs of methotrexate therapy versus active comparators reported that methotrexate was as effective as azathioprine or 6-mercaptopurine and more effective than 5-ASA for induction therapy.¹⁰²

Most of the trials assessing the efficacy of methotrexate have included relatively small numbers of patients and may have lacked power to show a benefit of this therapy.¹⁰²

Statement 19

We suggest that patients with CD receiving thiopurine or methotrexate who do not achieve corticosteroid-free remission within 12-16 weeks should have therapy modified.

GRADE: Conditional recommendation, very low-quality evidence

Vote: strongly agree, 40%; agree, 55%; uncertain, 5%

Hintergrund

In the meta-analysis of RCTs of thiopurines for induction therapy, patients evaluated at 17 weeks or later were significantly more likely to be in remission than those taking placebo (RR, 1.59; 95% CI, 1.05–2.41), whereas those evaluated before 17 weeks were not.⁹²

In the methotrexate induction RCT, there were significant differences in disease activity scores between methotrexate and placebo from week 6 through the 16-week study. Corticosteroid use was significantly lower in the methotrexate group by week 4 in high-dose patients and by week 12 in those taking lower prednisone doses.¹⁰⁴

Immunosuppressants

Statement 20

In patients with moderate to severe luminal CD with risk factors of poor prognosis, we recommend anti-TNF therapy (infliximab, adalimumab) as first-line therapy to induce complete remission.

GRADE: Strong recommendation, moderate-quality evidence

Vote: strongly agree, 60%; agree, 40%

Statement 21

In patients with moderate to severe CD who fail to achieve complete remission with any of corticosteroids, thiopurines, or methotrexate, we recommend anti-TNF therapy (infliximab, adalimumab) to induce complete remission.

GRADE: Strong recommendation, high-quality evidence

Vote: strongly agree, 80%; agree, 20%

Hintergrund

Anti-TNF therapies have been extensively evaluated in RCTs and systematic reviews.^{110–112} One meta-analysis included 10 trials evaluating the anti-TNF therapy alone or with concomitant therapies.¹¹⁰ Using the outcome of failure to achieve symptomatic remission, anti-TNF therapy was significantly more effective than placebo (RR, 0.87; 95% CI, 0.80–0.94; $P = .0004$). Positive results were reported with infliximab and adalimumab but not with certolizumab pegol.¹¹⁰ When certolizumab pegol was removed from the analysis, the benefits of anti-TNF therapy were more robust (RR, 0.82; 95% CI, 0.73–0.91). The NMA also found significantly greater odds of induction of remission with infliximab (OR, 2.8; 95% CrI, 1.4–7.2) and adalimumab (OR, 2.9; 95% CrI, 1.6–5.5) but not certolizumab pegol (OR, 1.4; 95% CrI, 0.95–2.0) compared with placebo.¹¹¹

In most of the studies, patients had previously received other treatments; therefore, the quality of evidence for statement 20 (first-line anti-TNF therapy) was downgraded for indirectness of the patient population (treatment-naïve patients with risk factors for poor prognosis).

Statement 22

In patients with active CD, when starting anti-TNF therapy, we suggest it be combined with a thiopurine over monotherapy to induce complete remission.

GRADE: Conditional recommendation, low-quality evidence

Vote: strongly agree, 45%; agree, 50%; uncertain, 5%

Statement 23

In patients with active CD, when starting anti-TNF therapy, we suggest it be combined with a thiopurine or methotrexate over monotherapy to improve pharmacokinetic parameters.

GRADE: Conditional recommendation, low-quality evidence for infliximab, very low-quality evidence for adalimumab

Vote: strongly agree, 35%; agree, 55%; uncertain: 5%; disagree, 5%

Hintergrund

Evidence for the efficacy of combination therapy with an anti-TNF therapy plus a thiopurine (infliximab plus azathioprine) is available from 2 meta-analyses.^{111,125} In 1 analysis, the combination of infliximab plus azathioprine was more effective than either therapy alone,¹²⁵ whereas in the other the combination was more effective than placebo or azathioprine alone but not more effective than infliximab alone.¹¹¹ However, the SONIC trial is the only RCT directly comparing these 3 strategies.¹¹⁵ At 26 weeks, combination therapy was more effective in inducing corticosteroid-free symptomatic remission (56.8%) compared with either infliximab (44.4%) or azathioprine (30.0%) monotherapies (P < .001 vs azathioprine and P = .02 vs infliximab; OR vs infliximab, 1.65; 95% CI, 1.07–2.54). Significantly higher rates of mucosal healing were also seen.¹¹⁵ Patients who received combination therapy were less likely to develop anti-TNF antibodies (0.9% vs 14.6%) and had higher median serum infliximab trough levels (3.5 mg/mL vs 1.6 mg/mL; P < .001).¹¹⁵

Evidence for the efficacy of the combination of adalimumab plus azathioprine is available from a meta-analysis of observational data from RCTs and cohort studies.¹²⁶ Adalimumab alone was inferior to combination therapy (OR, 0.78; 95% CI, 0.64–0.96; P = .02) for induction of symptomatic remission. However, a more recent pooled analysis of data from 4 RCTs published outside of the search window for these guidelines found no advantage with the combination of adalimumab plus an immunosuppressant over adalimumab alone.¹²⁷ An open-label, randomized study in patients who had not previously received immunosuppressants or biologics found no difference in symptomatic remission rates between the combination of adalimumab plus azathioprine (68.1%) and adalimumab monotherapy (71.8%; P = .63).¹²⁸ However, the rate of endoscopic improvement was significantly higher with combination therapy at 6 months (84.2% vs 63.8%; P = .019) but not 12 months (79.6% vs 69.8%; P = .36).¹²⁸

One RCT, the COMMIT study, compared the efficacy of combination therapy with an anti-TNF (infliximab) plus methotrexate to infliximab alone and found no difference in rates of symptomatic remission between the 2 treatment groups (HR, 1.16; 95% CI, 0.62–2.17; P = .63).¹²⁹ There appeared to be a pharmacokinetic advantage, with patients receiving combination infliximab plus methotrexate being less likely to develop antibodies to infliximab (4% vs 20%; P = .01) than those who received infliximab alone. In addition, there was a trend to higher median serum trough infliximab concentrations in patients who received combination therapy (6.35 vs 3.75 mg/mL; P = .08).¹²⁹

Statement 26

In patients with CD who have a suboptimal response to anti-TNF induction therapy, we suggest dose intensification to achieve complete remission.

GRADE: Conditional recommendation, very low-quality evidence

Vote: strongly agree, 10%; agree, 75%; uncertain, 15%

Statement 27

In patients with CD who lose response to anti-TNF maintenance therapy, we suggest dose optimization to recapture complete remission.

GRADE: Conditional recommendation, very low-quality evidence
Vote: strongly agree, 35%; agree, 55%; uncertain: 10%

Hintergrund

Data on the efficacy of dose intensification in patients who did not respond to anti-TNF induction therapy (primary non-response, statement 26) and those who had an initial response (secondary loss of response, statement 27) are available from 2 systematic reviews of case series.^{136,137} In a meta-analysis of 23 studies, the annual rate of non-response or loss of response was about 21% in the pooled data for patients who did or did not respond to adalimumab induction therapy.¹³⁶ Of those who underwent dose intensification for whom data were available, 71% achieved a symptomatic response and 40% symptomatic remission. Subgroup analysis revealed that about 20% of patients who had initially responded subsequently lost response annually, and among those for whom data were available, about 25% underwent dose intensification annually. Efficacy in this subgroup was not reported.¹³⁶

A review of 16 studies calculated the annual incidence of loss of response to infliximab to be 13%.¹³⁷ In the studies included in this review, rates of response to dose intensification were 54%–90%, with 1 study reporting that 31% achieved symptomatic remission.

Non-Anti-Tumor Necrosis Factor Biologics

Statement 30

In patients with moderate to severe CD who fail to achieve complete remission with any of corticosteroids, thiopurines, methotrexate, or anti-TNF therapy, we recommend vedolizumab to induce complete remission.

GRADE: Strong recommendation, moderate-quality evidence

Vote: strongly agree, 60%; agree, 40%

Hintergrund

Evidence for the efficacy of vedolizumab for the induction of remission in CD is available from systematic reviews^{143,144} and an NMA.¹¹¹ Meta-analysis of 3 RCTs (Feagan et al,¹⁴⁵ GEMINI 2,¹⁴⁶ and GEMINI 3¹⁴⁷) found that vedolizumab was significantly more effective than placebo in the overall patient population (OR, 1.93; 95% CI, 1.33–2.81; P = .0006).¹¹¹ Among patients who were anti-TNF-naïve (see statement 31 for patients who have been previously treated with anti-TNF therapy), meta-analyses have shown that vedolizumab was significantly superior to placebo for the outcome of symptomatic remission (OR, 1.76; 95% CI, 1.11–2.78)¹⁴³ or failure to achieve symptomatic remission (RR, 0.86; 95% CI, 0.79–0.94; P = .001).¹⁴⁴

Statement 31

In patients with CD who fail to achieve or maintain corticosteroid-free symptomatic remission with anti-TNF therapy, we suggest vedolizumab to induce complete remission.

GRADE: Conditional recommendation, low-quality evidence

Vote: strongly agree, 20%; agree, 70%; uncertain, 5%; disagree, 5%

Hintergrund

Data on the use of vedolizumab in patients who have previously failed anti-TNF therapy are available from GEMINI 2¹⁴⁶ and GEMINI 3.¹⁴⁷ In a meta-analysis of the patients previously treated with anti-TNF therapy, the RR of failure to induce symptomatic remission was 0.89 (95% CI, 0.78–1.01), but in the study with low risk of bias (GEMINI 3) the RR was 0.84 (95% CI, 0.75–0.93) with vedolizumab compared with placebo.¹⁴⁴ Among the previously treated patients in GEMINI 3 the rate of symptomatic remission with vedolizumab was not

significantly greater than placebo at week 6 but was at week 10 (26.6% vs 12.1%; $P = .001$; RR, 2.2; 95% CI, 1.3–3.6).¹⁴⁷

Statement 34

In patients with moderate to severe CD who fail to achieve complete remission with any of corticosteroids, thiopurines, methotrexate, or anti-TNF therapy, we recommend ustekinumab to induce complete remission.

GRADE: Strong recommendation, moderate-quality evidence

Vote: strongly agree, 70%; agree, 30%

Hintergrund

Evidence for the efficacy of ustekinumab for the induction of symptomatic remission of CD is available from 4 RCTs.^{157–159} A Cochrane systematic review conducted in 2015¹⁶⁰ included 2 of the RCTs,^{157,158} and we added the 2 more recently published UNITI trials, UNITI-1 and UNITI-2,¹⁵⁹ to the meta-analysis. Ustekinumab was significantly superior to placebo for the outcome of failure to achieve symptomatic remission at week 6 (RR, 0.88; 95% CI, 0.85–0.92). Ustekinumab was effective in patients who had previously responded to anti-TNF therapy and anti-TNF-naïve patients.

Referenzen

11. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336(7650):924-926.
12. Sultan S, Falck-Ytter Y, Inadomi JM. The AGA institute process for developing clinical practice guidelines part one: grading the evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(4):329-332.
13. Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, Bitton A, Jones J, Leontiadis GI, et al. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus. *Gastroenterology* 2015;148(5):1035-1058.e3.
14. Nguyen GC, Bernstein CN, Bitton A, Chan AK, Griffiths AM, Leontiadis GI, et al. Consensus statements on the risk, prevention, and treatment of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: Canadian Association of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2014;146(3):835-848.e6.
15. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, Fischbach L, Gisbert JP, Hunt RH, et al. The Toronto Consensus for the Treatment of Helicobacter pylori Infection in Adults. *Gastroenterology* 2016;151(1):51-69.e14.
16. Nguyen GC, Seow CH, Maxwell C, Huang V, Leung Y, Jones J, et al. The Toronto Consensus Statements for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy. *Gastroenterology* 2016;150(3):734-757.e1.
20. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008;336(7652):1049-1051.
61. Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, Abreu MT, Abadir A, Marshall JK, et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106(4):661-673.
62. Su JW, Ma JJ, Zhang HJ. Use of antibiotics in patients with Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Dig Dis* 2015;16(2):58-66.
63. Patton PH, Parker CE, MacDonald JK, Change N. Anti-tuberculous therapy for maintenance of remission in Crohn's disease (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2016, Issue 7. Art. No.: CD000299.
65. Ford AC, Kane SV, Khan KJ, Achkar JP, Talley NJ, Marshall JK, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106(4):617-629.
66. Lim WC, Hanauer S. Aminosaliclates for induction of remission or response in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, Issue 12. Art. No.: CD008870.
67. Lim WC, Wang Y, MacDonald JK, Hanauer S. Aminosaliclates for induction of remission or response in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016, Issue 7. Art. No.: CD008870
73. Moja L, Danese S, Fiorino G, Del Giovane C, Bonovas S. Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy and safety of budesonide and mesalazine (mesalamine) for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41(11):1055-1065.
74. Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, Abreu MT, Marshall JK, Talley NJ, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106(4):590-599; quiz 600.
75. Rezaie A, Kuenzig ME, Benchimol EI, Griffiths AM, Otley AR, Steinhart AH, et al. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, Issue 6. Art. No.: CD000296.

80. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006;130(3):940-987.
91. Khan KJ, Dubinsky MC, Ford AC, Ullman TA, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of immunosuppressive therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106(4):630-642.
92. Chande N, Tsoulis DJ, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, Issue 4. Art. No.: CD000545.
102. McDonald JW, Wang Y, Tsoulis DJ, MacDonald JK, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, Issue 8. Art. No.: CD003459.
103. Oren R, Moshkowitz M, Odes S, Becker S, Keter D, Pomeranz I, et al. Methotrexate in chronic active Crohn's disease: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Am J Gastroenterol* 1997;92(12):2203-2209.
104. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease: The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 1995;332(5):292-297.
110. Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, Hanauer SB, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106(4):644-659, quiz 660.
111. Hazlewood GS, Rezaie A, Borman M, Panaccione R, Ghosh S, Seow CH, et al. Comparative effectiveness of immunosuppressants and biologics for inducing and maintaining remission in Crohn's disease: a network meta-analysis. *Gastroenterology* 2015;148:344-354 e5; quiz e14-e15.
112. Singh S, Garg SK, Pardi DS, Wang Z, Murad MH, Loftus Jr E. Comparative efficacy of biologic therapy in biologic-naive patients with Crohn disease: a systematic review and network meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2014;89(12):1621-1635.
115. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362:1383-1395.
125. Dassopoulos T, Sultan S, Falck-Ytter YT, Inadomi JM, Hanauer SB. American Gastroenterological Association Institute technical review on the use of thiopurines, methotrexate, and anti-TNF- α biologic drugs for the induction and maintenance of remission in inflammatory Crohn's disease. *Gastroenterology* 2013;145(6):1464-1478, e1-e5.
126. Kopylov U, Al-Taweel T, Yaghoobi M, Nauche B, Bitton A, Lakatos PL, et al. Adalimumab monotherapy versus combination therapy with immunomodulators in patients with Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2014;8(12):1632-1641.
127. Colombel JF, Jharap B, Sandborn WJ, Feagan B, Peyrin-Biroulet L, Eichner SF, et al. Effects of concomitant immunomodulators on the pharmacokinetics, efficacy and safety of adalimumab in patients with Crohn's disease or ulcerative colitis who had failed conventional therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45(1):50-62.
128. Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K, Hisamatsu T, Nakase H, Yoshimura N, et al. Adalimumab monotherapy and a combination with azathioprine for Crohn's disease: a prospective, randomized trial. *J Crohns Colitis* 2016;10(11):1259-1266.
129. Feagan BG, McDonald JW, Panaccione R, Enns RA, Bernstein CN, Ponich TP, et al. Methotrexate in combination with infliximab is no more effective than infliximab alone in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2014;146(3):681-688.e1.
136. Billioud V, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Loss of response and need for adalimumab dose intensification in Crohn's disease: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2011;106(4):674-684.
137. Gisbert JP, Panés J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *Am J Gastroenterol* 2009;104(3):760-767.
143. Singh S, Heien HC, Sangaralingham LR, Schilz SR, Kappelman MD, Shah ND, et al. Comparative effectiveness and safety of anti-tumor necrosis factor agents in biologic-naive patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14(8):1120-1129.e6.
144. Chandar AK, Singh S, Murad MH, Peyrin-Biroulet L, Loftus Jr EV. Efficacy and safety of natalizumab and vedolizumab for the management of Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21(7):1695-1708.
145. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, Fedorak RN, Paré P, McDonald JWD, et al. Treatment of active Crohn's disease with MLN0002, a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6(12):1370-1377.
146. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013;369:711-721.
147. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel JF, Sandborn WJ, Sy R, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology* 2014;147(3):618-627.e3.

157. Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, Scherl E, Fleisher MR, Katz S, et al. A randomized trial of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Gastroenterology* 2008;135(4):1130–1141.
158. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, Blank MA, Johans J, Guzzo C, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med* 2012;367:1519–1528.
159. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2016;375:1946–1960.
160. Khanna R, Preiss JC, MacDonald JK, Timmer A. Anti-IL-12/23p40 antibodies for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, Issue 5. Art. No.: CD007572.

Lamb CA et al., 2019 [6].

British Society of Gastroenterology (BSG)

British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults

Zielsetzung

This aim of this document is to provide high-quality disease management guidance for health-care professionals managing IBD, to ensure that investigation, treatment and monitoring decisions are based on the best available evidence, and to promote and improve best accepted practice.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

Searches of the Medline and EMBASE database were performed in March 2017 and updated in March 2018.

LoE

The quality of evidence ranged from 'high' (further research is very unlikely to change confidence in the estimate of effect), 'moderate' (further research is likely to have an important impact on confidence in the estimate of effect and may change the estimate), 'low' (further research is very likely to have an important impact on confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate), and 'very low' (any estimate of effect is very uncertain).

GoR

The strength of each recommendation was [...] recorded as 'strong' (meaning that benefits clearly outweigh risks and burdens or vice versa) and conditional recommendations as 'weak' (where benefits, risks and burdens are conditional, closely balanced or uncertain).

Empfehlungen

4 Crohn's Disease

4.4 Maintenance treatment in ileocolonic Crohn's disease

4.4.3 Biological therapy with anti-TNF drugs, vedolizumab or ustekinumab

Statement 43

We recommend that patients refractory to immunomodulator therapy despite dose optimisation should be considered for biological therapy. Choice between anti-TNF therapy, ustekinumab and vedolizumab should be made on an individual basis, considering patient preference, cost, likely adherence, safety data and speed for response to the drug (*GRADE: strong recommendation, very low-quality evidence. Agreement: 95.7%*).

Hintergrund

4.4.3.1 Infliximab

Infliximab is a monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (TNF) and was the first in class to be used in IBD, demonstrating definitive benefit in luminal Crohn's disease in the ACCENT I study. 573 patients with active luminal disease received a single 5 mg/kg intravenous dose, and after assessment of response at week 2, were randomly assigned to infusions of placebo at weeks 2, 6 and then 8-weekly (group 1), or infliximab 5 mg/kg at the same time points, or 5 mg/kg at weeks 2 and 6, then 10 mg/kg 8-weekly. At week 2, 58% responded to the initial infusion, and of these responders: at week 30, 39% treated with 5 mg/kg maintenance and 45% on 10 mg/kg were in clinical remission, with similar remission rates observed at week 54.⁴⁷⁴ In routine clinical practice reported results are significantly better, with a large single-centre cohort of 614 Crohn's disease patients (treated for luminal, perianal or extraintestinal manifestations) showing that 89.1% had clinical improvement after initial treatment and 63.4% showing sustained clinical benefit.⁴⁷⁵ This study included a significant proportion of patients receiving episodic therapy, whereas regular scheduled therapy is of proven superiority.⁴⁷⁶

4.4.3.2 Adalimumab

The CLASSIC I study in moderate to severe Crohn's disease naïve to anti-TNF therapy showed that the optimum dose for induction therapy was 160 mg followed by 80 mg at week 2, with remission (CDAI <150) achieved in 36% (p=0.001 against placebo) compared with 24% (80 mg/40 mg), 18% (40 mg/20 mg) and 12% on placebo.⁴⁸⁵ In the CHARM study of maintenance therapy, responders to induction therapy with 80 mg subcutaneously and 40 mg at 2 weeks were given placebo, 40 mg every 2 weeks or 40 mg weekly, with 12%, 36% and 41%, respectively, in clinical remission at week 56.⁴⁸⁶ The GAIN trial showed efficacy of adalimumab in patients with active Crohn's disease and loss of response or intolerance to infliximab (secondary infliximab failures).⁴⁸⁷ Data from the EXTEND trial demonstrated adalimumab to be effective in inducing and maintaining endoscopic mucosal healing over the longer term,⁴⁸⁸ and with improved outcomes in those who achieved deep remission.⁴⁸⁹

The signal for the importance of combination therapy with an immunomodulator is not as strong in studies of adalimumab as it is for infliximab. A meta-analysis suggested that combination therapy with an immunomodulator was slightly better than adalimumab monotherapy for induction of remission, but remission rates at 1 year were no different, and there was no reduction in rates of dose escalation compared with monotherapy.⁴⁹⁰ Likewise, the DIAMOND trial comparing adalimumab monotherapy to combination therapy with azathioprine in 176 Japanese Crohn's disease patients naïve to biologics and immunomodulators showed similar remission rates at weeks 26 and 52,⁴⁹¹ and another

study has shown efficacy of monotherapy with adalimumab in maintaining clinical remission for up to 4 years.⁴⁹²

4.4.3.1.1 Combination therapy of infliximab with an immunomodulator

Statement 44

We recommend that combination therapy of infliximab with a thiopurine should be used as it is more effective than monotherapy infliximab in induction and maintenance of remission in active Crohn's disease (*GRADE: strong recommendation, high-quality evidence. Agreement: 97.7%*).

Statement 45

We suggest that combination therapy of infliximab with methotrexate therapy may be used in Crohn's disease to reduce immunogenicity (*GRADE: weak recommendation, moderate-quality evidence. Agreement: 90.5%*).

Hintergrund

The SONIC study showed that combined infliximab and azathioprine was superior to infliximab in achieving clinical remission and mucosal healing.⁴⁷⁷ A network meta-analysis of published data shows that combination therapy was more effective than azathioprine monotherapy, as was adalimumab monotherapy.⁴⁵⁶ Similar benefits of combination therapy are seen in children.^{478,479} Addition of an immunosuppressant has also been shown to reduce the need for dose escalation of infliximab and also reduces the rate of drug switching.⁴⁸⁰

In the PANTS 3-year observational cohort of 1601 Crohn's patients treated with infliximab or adalimumab, 751 patients were treated with infliximab.⁴⁸¹ At week 54 the immunogenicity rates for Remicade and biosimilar infliximab (Inflectra/ Remsima) were 26% and 28%, respectively. Immunomodulator use reduced the risk of immunogenicity in infliximab therapy (HR=0.37, p<0.0001).

A study of patients who had recently started prednisolone treatment for active disease showed that combination therapy with infliximab and methotrexate was no more effective than infliximab monotherapy in maintaining remission up to 50 weeks, although equally safe.⁴⁸² A recent Cochrane systematic literature review evaluating this⁴⁶⁰ and a further small open-label study⁴⁸³ reached the same conclusion. Immunogenicity to infliximab may, however, be reduced by the addition of methotrexate,⁴⁸⁰ suggesting that some clinical benefit might have been observed beyond the 1-year timeframe of the study. A paediatric registry study of 502 Crohn's disease patients studied the impact of concomitant immunomodulator therapy on the duration of infliximab therapy.⁴⁸⁴ Concomitant methotrexate, taken for more than 6 months, increased likelihood of remaining on infliximab, both compared with non-use of immunomodulators and compared with thiopurine use. Due to the small number of girls given methotrexate, only boys were included in this analysis.

In order to maximise the benefit of infliximab therapy and reduce treatment failure, combination therapy with immunomodulator should always be preferred (with stronger evidence for azathioprine than methotrexate). For those intolerant to thiopurines and methotrexate, alternatives to infliximab should be used unless there are other compelling reasons (such as the presence of perianal disease).

4.4.3.3 Choice of anti-TNF agent in Crohn's disease

There is little to choose between adalimumab and infliximab in efficacy in luminal Crohn's disease, and practical considerations regarding mode and frequency of administration are

the main factors as well as consideration of the relative need for combination therapy with an immunomodulator [...].

Statement 46

We recommend that in Crohn's disease, vedolizumab can be used in both anti-TNF naïve patients and in those where anti-TNF treatment fails. Choice of treatment in biologics-naïve patients should be individualised (*GRADE for induction therapy: strong recommendation, moderate-quality evidence; GRADE for maintenance therapy: strong recommendation, high-quality evidence. Agreement: 95.5%*).

Statement 47

We recommend that ustekinumab can be used in the induction and maintenance of remission of Crohn's disease, both in anti-TNF naïve patients and in those where anti-TNF treatment fails. No direct comparison data are available with other biological therapies (*GRADE: strong recommendation, high-quality evidence. Agreement: 97.7%*).

Hintergrund

4.4.3.4 Vedolizumab

[...] It has been demonstrated as effective in inducing remission in the GEMINI-2 trial.⁴⁹⁷ [...] A systematic review has also demonstrated that vedolizumab was superior to placebo in induction and maintenance of remission in IBD and has an acceptable safety profile over the short term.⁴⁹⁹ Vedolizumab responders also appear to have persistence of benefit, with long-term follow-up data from the GEMINI-2 study showing that, of responders at week 6 for whom data were available, 83% were in remission after 2 years and 89% after 3 years.⁵⁰⁰ Observational studies have shown consistent findings—for example, a Scottish retrospective study of 153 patients had 1 year steroid-free remission of 28.6%.⁵⁰¹ The Swedish SWIBREG study reported 147 patients with active Crohn's disease (86% of whom had previously failed anti-TNF therapy) showed 1 year clinical remission of 54%.⁵⁰² Recently reported real-world data suggest that higher rates of response with vedolizumab are more likely in patients with Crohn's disease of ≤ 2 years duration in comparison to those with later stage disease > 2 years.⁵⁰³ This study did not identify an association or response to vedolizumab with disease duration in UC [...]. There are currently no head-to-head comparative trials published of anti-TNF therapy versus anti-integrin therapy. Due to heterogeneity in trial design and patient characteristics, results of network meta-analyses comparing different agents should be treated with some caution [...].⁵⁰⁴ Using propensity score matching, 269 patients with active Crohn's disease in the VICTORY consortium were matched 1:1 with anti-TNF treated patients. At 1 year remission was observed in vedolizumab and anti-TNF treated patients in 38% and 34% respectively, HR 1.27 (95% CI 0.91 to 1.27), steroid-free remission in 26% and 18%, HR 1.75 (95% CI 0.90 to 3.43), endoscopic healing in 50% and 41% respectively, HR 1.67 (95% CI 1.13 to 2.47).⁵⁰⁵ [...] In biologics-naïve patients, anti-TNF therapy is currently likely to be an initial biologic choice, but there are situations where vedolizumab may be preferred (such as where there is an advantage of gut-specific immunosuppression, or use in older patients where infection and malignancy are a concern), but there are few data to support a clear benefit of anti-integrin therapy in any particular subgroup in Crohn's disease as yet.

4.4.3.5 Ustekinumab

Ustekinumab is an anti-IL12/23 p40 antibody and has been evaluated in the UNITI and IM-UNITI studies in patients with Crohn's disease. UNITI-1 enrolled patients who had prior anti-TNF failure (primary or secondary loss of response or intolerance). Clinical response at week 8 was 37.8% in those receiving ustekinumab 6 mg/kg ($p < 0.001$ vs placebo), 33.5% with 130 mg ($p = 0.001$ vs placebo) and 20.2% with placebo.⁵⁰⁶ [...] In total, 45% of those randomized to IM-UNITI were anti-TNF refractory. Of these, 41.1% were in remission at

week 44 on ustekinumab 90mg subcutaneously 8-weekly compared with 26.2% on placebo (p=0.10). Efficacy has been demonstrated in a retrospective observational GETAID study of 122 Crohn's disease patients refractory anti-TNF drugs. 65% had clinical benefit within 3 months, and in 68% of these, benefit was maintained at 12 months.⁵⁰⁷ A growing real-world experience confirms the benefit of ustekinumab.⁵⁰⁸⁻⁵¹²

4.4.3.6 Choice of biological therapy after anti-TNF failure

Statement 48

We suggest that, where a switch from anti-TNF therapy to different drug class is required in Crohn's disease, the choice to use vedolizumab or ustekinumab may be made on an individual basis. Factors to be included in the decision-making process should include patient preference, cost, likely adherence, safety data and speed of response to the drug. The potential for surgery as an alternative to further drug therapy should also be considered. (*GRADE: weak recommendation, very low-quality evidence. Agreement: 97.8%*).

Hintergrund

To date there are no head-to-head studies comparing ustekinumab and vedolizumab in patients with IBD who have failed anti-TNF therapy, but indirect comparisons suggest no difference in efficacy in this relatively treatment-refractory group.⁵¹³ A consistent theme across multiple clinical trials in Crohn's disease is that response rates are generally lower in patients with a longer disease duration,^{514,515} or who have proven refractory to other therapies.⁵⁰⁶ Given the reduced likelihood of response to therapies in patients who have medically refractory but surgically tractable disease (eg, limited ileocaecal inflammation), surgical approaches should be actively considered to restore quality of life and reduce the risk of complications resulting either from prolonged uncontrolled inflammation or from the use of multiple drug therapies often interspersed with multiple courses of corticosteroid therapy.

4.4.3.7 Corticosteroid use and infection risk while on anti-TNF therapy

Statement 49

Patients with Crohn's disease treated with a biological therapy in optimal dose who remain corticosteroid-dependent (particularly if on triple immunosuppression with immunomodulator therapy) are at significant risk of opportunistic infections. We recommend that alternative medical treatments or surgery should be explored (*GRADE: strong recommendation, moderate-quality evidence. Agreement: 97.8%*).

Hintergrund

Conventional immunomodulator therapies and anti-TNF therapies were associated with an increased risk of infection, including serious and opportunistic infections. Nonetheless the greatest risk of infection, and with it an associated increase in mortality, was seen in patients on corticosteroid therapy [...]. Requirement for continuous corticosteroid therapy or repeated short courses in patients on biologics suggests that treatment may be failing, and consideration should be given to switching to an alternative [...] or considering other options, including surgery.

5 Common disease considerations

5.2 Immunosuppressive therapy

5.2.1.2 Infection risk in patients on anti-TNF therapy

Statement 79

We recommend that IBD patients commencing immunomodulators or biologics treatment should undergo screening for HBV, HCV and HIV (and VZV if no history of chicken pox, shingles or varicella vaccination), unless screened already at time of diagnosis (*GRADE: strong recommendation, very low-quality evidence. Agreement: 88.9%*).

Hintergrund

Meta-analysis of clinical trial data of 4135 patients receiving anti-TNF therapy as part of randomised clinical trials found a 0.9% incidence of opportunistic infection.⁷⁰⁸ This represented a two-fold increased risk of infections including TB, herpes simplex, oral or oesophageal candidiasis, herpes zoster, CMV, EBV and Nocardia in IBD patients (RR 2.05; 95% CI 1.10 to 3.85). The relative risk for TB was 2.52 (95% CI 0.62 to 10.21). Pooled analysis of 2266 patients receiving adalimumab as part of clinical trials found that higher disease activity was associated with an increased risk of opportunistic infection, with a 31% (HR 1.31; 95% CI 1.04 to 1.64) increase accompanying every 100 point rise in CDAI.⁷⁰⁹ IBD patients over 50 years of age receiving immunosuppression are at highest risk of opportunistic infection.^{710,711} For patients starting biologics or immunosuppressive drugs, the viral screen [...] should be performed if not done initially, or if new risk factors have arisen since that time.

Referenzen

456. Hazlewood GS, Rezaie A, Borman M, Panaccione R, Ghosh S, Seow CH, et al. Comparative effectiveness of immunosuppressants and biologics for inducing and maintaining remission in Crohn's disease: a network meta-analysis. *Gastroenterology* 2015;148(2):344–354.
460. Patel V, Wang Y, MacDonald JK, McDonald JWD, Chande N. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, Issue 8. Art. No.: CD006884.
474. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359(9317):1541–1549.
475. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Noman M, Arijis I, Van Assche G, et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut* 2009;58(4):492–500.
476. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004;126(2):402–413.
477. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362:1383–1395.
478. Nuti F, Civitelli F, Bloise S, Oliva S, Aloï M, Latorre G, et al. Prospective evaluation of the achievement of mucosal healing with Anti-TNF- α therapy in a paediatric Crohn's disease cohort. *J Crohns Colitis* 2016;10(1):5–12.
479. Hyams JS, Lerer T, Griffiths A, Pfefferkorn M, Kugathasan S, Evans J, et al. Long-term outcome of maintenance infliximab therapy in children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15(6):816–822.
480. Sokol H, Seksik P, Carrat F, Nion-Larmurier I, Vienne A, Beaugerie L, et al. Usefulness of co-treatment with immunomodulators in patients with inflammatory bowel disease treated with scheduled infliximab maintenance therapy. *Gut* 2010;59(10):1363–1368.
481. Kennedy NA, Heap GA, Green HD, Hamilton B, Bewshea V, Walker GJ, et al. Predictors of anti-TNF treatment failure in anti-TNF-naïve patients with active luminal Crohn's disease: a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4(5):341–353.
482. Feagan BG, McDonald JW, Panaccione R, Enns RA, Bernstein CN, Ponich TP, et al. Methotrexate in combination with infliximab is no more effective than infliximab alone in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2014;146(3):681–688.e1.
483. Schröder O, Blumenstein I, Stein J. Combining infliximab with methotrexate for the induction and maintenance of remission in refractory Crohn's disease: a controlled pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18(1):11–16.

484. Grossi V, Lerer T, Griffiths A, LeLeiko N, Cabrera J, Otley A, et al. Concomitant use of immunomodulators affects the durability of infliximab therapy in children with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13(10):1748–1756.
485. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial *Gastroenterology* 2006;130(2):323–333.
486. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132(1):52–65.
487. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146(12):829–838.
488. Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ, Wolf DC, Geboes K, Colombel JF, et al. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial. *Gastroenterology* 2012;142(5):1102–1111.e2.
489. Colombel JF, Rutgeerts PJ, Sandborn WJ, Yang M, Camez A, Pollack PF, et al. Adalimumab induces deep remission in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12(3):414–422.
490. Kopylov U, Al-Taweel T, Yaghoobi M, Nauche B, Bitton A, Lakatos PL et al. Adalimumab monotherapy versus combination therapy with immunomodulators in patients with Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2014;8(12):1632–1641.
491. Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K, Hisamatsu T, Nakase H, Yoshimura N, et al. Adalimumab monotherapy and a combination with azathioprine for Crohn's disease: a prospective, randomized trial. *J Crohns Colitis* 2016;10(11):1259–1266.
492. Panaccione R, Sandborn WJ, D'Haens G, Wolf DC, Berg S, Maa JF, et al. Clinical benefit of long-term adalimumab treatment in patients with Crohn's disease following loss of response or intolerance to infliximab: 96-week efficacy data from GAIN/ADHERE Trials. *J Crohns Colitis* 2018;12(8):930–938.
497. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013;369:711–721.
499. Wang MC, Zhang LY, Han W, Shao Y, Chen M, Ni R, et al. PRISMA—efficacy and safety of vedolizumab for inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine* 2014;93(28):e326.
500. Vermeire S, Loftus Jr EV, Colombel JF, Feagan BG, Sandborn WJ, Sands BE, et al. Long-term efficacy of vedolizumab for Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2017;11(4):412–424.
501. Plevris N, Chuah C, Jenkinson P, Allen R, Baker P, Brennan P, et al. PWE-045 Vedolizumab results in reduced hospitalisation and steroid use over 1-year: Results from the Scottish Vedolizumab Cohort. *Gut* 2018;67(Suppl 1):A89.
502. Eriksson C, Marsal J, Bergemalm D, Vigren L, Björk J, Eberhardson M, et al. Long-term effectiveness of vedolizumab in inflammatory bowel disease: a national study based on the Swedish National Quality Registry for Inflammatory Bowel Disease (SWIBREG). *Scand J Gastroenterol* 2017;52(6-7):722–729.
503. Faleck DM, Winters A, Chablaney S, Shashi P, Meserve J, Weiss A, et al. Shorter disease duration is associated with higher rates of response to vedolizumab in patients with Crohn's disease but not ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17(12):2497–2505.e1.
504. Ungaro RC, Colombel JF. Editorial: biologics in inflammatory bowel disease—time for direct comparisons. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46(1):68–69.
505. Bohm M, Sagi S, Fischer M, Kadire S, Tran G, Rahal M, et al. Sa1723 - Comparative effectiveness of vedolizumab and tumor necrosis factor-antagonist therapy in Crohn's disease: a multicenter consortium propensity score-matched analysis. *Gastroenterology* 2018;154(6):S-369–70.
506. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2016;375:1946–1960.
507. Wils P, Bouhnik Y, Michetti P, Flourie B, Brixii H, Bourrier A, et al. Subcutaneous ustekinumab provides clinical benefit for two-thirds of patients with Crohn's disease refractory to anti-tumor necrosis factor agents. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14(2):242–250.
508. Khorrami S, Ginard D, Marín-Jiménez I, Chaparro M, Sierra M, Aguas M, et al. Ustekinumab for the Treatment of Refractory Crohn's Disease: The Spanish Experience in a Large Multicentre Openlabel Cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22(7):1662–1669.
509. Kopylov U, Afif W, Cohen A, Bitton A, Wild G, Bessissow T, et al. Subcutaneous ustekinumab for the treatment of anti-TNF resistant Crohn's disease—the McGill experience. *J Crohns Colitis* 2014;8(11):1516–1522.
510. Greenup AJ, Rosenfeld G, Bressler B. Ustekinumab use in Crohn's disease: a Canadian tertiary care centre experience. *Scand J Gastroenterol* 2017;52(12):1354–1359.
511. Harris KA, Horst S, Gadani A, Nohl A, Annis K, Duley C, et al. Patients with refractory Crohn's disease successfully treated with ustekinumab. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22(2):397–401.

512. Ma C, Fedorak RN, Kaplan GG, Dieleman LA, Devlin SM, Stern N, et al. Clinical, endoscopic and radiographic outcomes with ustekinumab in medically-refractory Crohn's disease: real world experience from a multicentre cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45(9):1232–1243.
513. Kawalec P, Močko P. An indirect comparison of ustekinumab and vedolizumab in the therapy of TNF-failure Crohn's disease patients. *J Comp Eff Res* 2018;7(2):101–111.
514. Colombel JF, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rutgeerts P, Tang KL, et al. Randomised clinical trial: deep remission in biologic and immunomodulator naive patients with Crohn's disease - a SONIC post hoc analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41(8):734–746.
515. Schreiber S, Reinisch W, Colombel JF, Sandborn WJ, Hommes DW, Robinson AM, et al. Subgroup analysis of the placebo-controlled CHARM trial: increased remission rates through 3 years for adalimumab-treated patients with early Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2013;7(3):213–221.
708. Ford AC, Peyrin-Biroulet L. Opportunistic infections with anti-tumor necrosis factor- α therapy in inflammatory bowel disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2013;108(8):1268–1276.
709. Osterman MT, Sandborn WJ, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L, Robinson AM, Zhou Q, et al. Crohn's disease activity and concomitant immunosuppressants affect the risk of serious and opportunistic infections in patients treated with adalimumab. *Am J Gastroenterol* 2016;111(12):1806–1815.
710. Naganuma M, Kunisaki R, Yoshimura N, Takeuchi Y, Watanabe M. A prospective analysis of the incidence of and risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 2013;48(5):595–600.
711. Toruner M, Loftus EV, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Orenstein R, Sandborn WJ, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008;134(4):929–936.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2012 [7].

Crohn's disease: management in adults, children and young people

Zielsetzung

This guideline covers managing Crohn's disease in children, young people and adults. It aims to reduce people's symptoms and maintain or improve their quality of life.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- All searches were conducted on core databases: Medline, Embase, Cinahl and The Cochrane Library. All searches were updated on 13th March 2012.
- Two systematic literature searches were undertaken [...] in October 2015. [Clinical Guideline Addendum 152.1 (May 2016)]
- In 2017, a systematic literature search, which was combined with the 2013 ulcerative colitis: management guideline update, was carried out to identify randomised controlled trials. A top-up search in August 2018 [...]. [Evidence review for post-surgical maintenance of remission (May 2019)]

LoE

Tabelle 1: Overall quality of outcome evidence in GRADE

Level	Description
High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect
Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate
Low	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate
Very low	Any estimate of effect is very uncertain

GoR

Recommendations that must (or must not) be followed

We usually use 'must' or 'must not' only if there is a legal duty to apply the recommendation. Occasionally we use 'must' (or 'must not') if the consequences of not following the recommendation could be extremely serious or potentially life threatening.

Recommendations that should (or should not) be followed – a 'strong' recommendation

We use 'offer' (and similar words such as 'refer' or 'advise') when we are confident that, for the vast majority of people, following a recommendation will do more good than harm, and be cost effective. We use similar forms of words (for example, 'Do not offer...') when we are confident that actions will not be of benefit for most people.

Recommendations that could be followed

We use 'consider' when we are confident that following a recommendation will do more good than harm for most people, and be cost effective, but other options may be similarly cost effective. The course of action is more likely to depend on the person's values and preferences than for a strong recommendation, and so the healthcare professional should spend more time considering and discussing the options with the person.

Sonstige methodische Hinweise

May 2019: This guideline is an update of NICE guideline CG152 (published October 2012, last updated May 2016) and replaces it.

Empfehlungen

1.2 Inducing remission in Crohn's disease

Monotherapy

- 1.2.3 Consider budesonide for a first presentation or a single inflammatory exacerbation in a 12-month period for people:
- who have one or more of distal ileal, ileocaecal or right-sided colonic disease (see the recommendations on when to consider surgery early in the course of the disease in the section on Crohn's disease limited to the distal ileum) and
 - if conventional glucocorticosteroids are contraindicated, or if the person declines or cannot tolerate them.
- Explain that budesonide is less effective than a conventional glucocorticosteroid, but may have fewer side effects. [2012]
- 1.2.4 Consider aminosalicylate treatment for a first presentation or a single inflammatory exacerbation in a 12-month period if conventional glucocorticosteroids are contraindicated, or if the person declines or cannot

tolerate them. Explain that aminosalicylates are less effective than a conventional glucocorticosteroid or budesonide but may have fewer side effects than a conventional glucocorticosteroid. [2012]

- 1.2.5 Do not offer budesonide or aminosalicylate treatment for severe presentations or exacerbations. [2012]
- 1.2.6 Do not offer azathioprine, mercaptopurine or methotrexate as monotherapy to induce remission. [2012]

Add-on treatment

- 1.2.7 Consider adding azathioprine or mercaptopurine to a conventional glucocorticosteroid or budesonide to induce remission of Crohn's disease if:
 - there are 2 or more inflammatory exacerbations in a 12-month period or
 - the glucocorticosteroid dose cannot be tapered. [2012]
- 1.2.8 Assess thiopurine methyltransferase (TPMT) activity before offering azathioprine or mercaptopurine. Do not offer azathioprine or mercaptopurine if TPMT activity is deficient (very low or absent). Consider azathioprine or mercaptopurine at a lower dose if TPMT activity is below normal but not deficient (according to local laboratory reference values. [2012]
- 1.2.9 Consider adding methotrexate (follow British national formulary [BNF] / British national formulary for children [BNFC] cautions) to a conventional glucocorticosteroid or budesonide to induce remission in people who cannot tolerate azathioprine or mercaptopurine, or in whom TPMT activity is deficient, if:
 - there are 2 or more inflammatory exacerbations in a 12-month period or
 - the glucocorticosteroid dose cannot be tapered. [2012]

Infliximab and adalimumab

The recommendations in the following section (except for the recommendation on discussing the options of monotherapy or combined therapy) are from the NICE technology appraisal guidance on infliximab and adalimumab for the treatment of Crohn's disease.

- 1.2.12 Infliximab and adalimumab, within their licensed indications, are recommended as treatment options for adults with severe active Crohn's disease (see recommendation 1.2.18) whose disease has not responded to conventional therapy (including immunosuppressive and / or corticosteroid treatments), or who are intolerant of or have contraindications to conventional therapy. Infliximab or adalimumab should be given as a planned course of treatment until treatment failure (including the need for surgery), or until 12 months after the start of treatment, whichever is shorter. People should then have their disease reassessed (see recommendation 1.2.16) to determine whether ongoing is still clinically appropriate. [2010]
- 1.2.14 When a person with Crohn's disease is starting infliximab or adalimumab (in line with recommendations 1.2.12, 1.2.15, 1.2.17 and 1.2.20), discuss options of:
 - monotherapy with one of these drugs or
 - combined therapy (either infliximab or adalimumab, combined with an immunosuppressant).

Tell the person there is uncertainty about the comparative effectiveness and long-term adverse effects of monotherapy and combined therapy. [2016]
- 1.2.15 Infliximab, within its licensed indication, is recommended as a treatment option for people with active fistulising Crohn's disease whose disease has not responded to conventional therapy (including antibiotics, drainage and immunosuppressive

treatments), or who are intolerant of or have contraindications to conventional therapy. Infliximab should be given as a planned course of treatment until treatment failure (including the need for surgery) or until 12 months after the start of treatment, whichever is shorter. People should then have their disease reassessed (see recommendation 1.2.16) to determine whether ongoing treatment is still clinically appropriate. [2010]

- 1.2.16 Treatment with infliximab or adalimumab (see recommendations 1.2.12 and 1.2.15) should only be continued if there is clear evidence of ongoing active disease as determined by clinical symptoms, biological markers and investigation, including endoscopy if necessary. Specialists should discuss the risks and benefits of continued treatment with patients and consider a trial withdrawal from treatment for all patients who are in stable clinical remission. People who continue treatment with infliximab or adalimumab should have their disease reassessed at least every 12 months to determine whether ongoing treatment is still clinically appropriate. People whose disease relapses after treatment is stopped should have the option to start treatment again. [2010]
- 1.2.18 For the purposes of this guidance, severe active Crohn's disease is defined as very poor general health and one or more symptoms such as weight loss, fever, severe abdominal pain and usually frequent (3 to 4 or more) diarrhoeal stools daily. People with severe active Crohn's disease may or may not develop new fistulae or have extra-intestinal manifestations of the disease. This clinical definition normally, but not exclusively, corresponds to a Crohn's Disease Activity Index (CDAI) score of 300 or more, or a Harvey-Bradshaw score of 8 to 9 or above. [2010]

Ustekinumab and vedolizumab

- 1.2.21 For guidance on using ustekinumab, see the NICE technology appraisal guidance on ustekinumab for moderately to severely active Crohn's disease after previous treatment. [2019] (siehe [5])
- 1.1 Ustekinumab is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating moderately to severely active Crohn's disease, that is, for adults who have had an inadequate response with, lost response to, or were intolerant to either conventional therapy or a TNF-alpha inhibitor or have medical contraindications to such therapies.
- 1.2 The choice of treatment between ustekinumab or another biological therapy should be made on an individual basis after discussion between the patient and their clinician about the advantages and disadvantages of the treatments available. If more than 1 treatment is suitable, the least expensive should be chosen (taking into account administration costs, dosage and price per dose).

Hintergrund

The committee noted that the clinical evidence for ustekinumab came from 2 induction trials (UNITI-1 and UNITI-2) and 1 maintenance trial (IM-UNITI) that included patients who had had a clinical response to ustekinumab in either of the 2 induction trials. [...] In UNITI-1, patients had had a TNF-alpha inhibitor but did not respond, lost response or were intolerant to it ('the TNF-alpha inhibitor failure population'). In UNITI-2, patients had had conventional non-biological treatment that had failed ('the conventional-care failure population').

- 1.2.21 For guidance on using vedolizumab, see the NICE technology appraisal guidance on vedolizumab for treating moderately to severely active Crohn's disease after prior therapy. [2019] (siehe [11])

1.1 Vedolizumab is recommended as an option for treating moderately to severely active Crohn's disease only if:

- a tumour necrosis factor-alpha inhibitor has failed (that is, the disease has responded inadequately or has lost response to treatment) or
- a tumour necrosis factor-alpha inhibitor cannot be tolerated or is contraindicated.

Vedolizumab is recommended only if the company provides it with the discount agreed in the patient access scheme.

Hintergrund

The company's systematic review identified 2 randomised, double-blind, placebo-controlled trials of vedolizumab, GEMINI II and GEMINI III [...]. Both trials enrolled adults with moderately to severely active Crohn's disease (Crohn's Disease Activity Index [CDAI] score 220-450) that had shown inadequate response to, loss of response to, or intolerance to at least 1 of the following: immunomodulators, TNF-alpha inhibitors or corticosteroids (outside the USA only) within the last 5 years.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 10 of 12, October 2022) am 24.10.2022

#	Suchfrage
1	[mh "Crohn Disease"]
2	(crohn OR crohns OR crohn's):ti,ab,kw
3	(inflammatory NEXT bowel NEXT disease*):ti,ab,kw OR IBD:ti,ab,kw
4	((granulomatous AND (enteritis OR colitis)) OR (regional AND (enteritis OR ileitis)) OR (terminal AND ileitis) OR ileocolitis):ti,ab,kw
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Oct 2017 to Oct 2022, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in PubMed am 24.10.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	Crohn Disease/therapy[MeSH Major Topic]
2	crohn[ti] OR crohns[ti] OR crohn's[ti]
3	"inflammatory bowel disease*" [ti] OR IBD[ti]
4	(granulomatous[ti] AND (enteritis[ti] OR colitis[ti])) OR (regional[ti] AND (enteritis[ti] OR ileitis[ti])) OR terminal ileitis[ti] OR ileocolitis[ti]
5	(#2 OR #3 OR #4) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
6	#1 OR #5
7	(#6) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw])

#	Suchfrage
	OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))))))))
8	((#7) AND ("2017/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in PubMed am 24.10.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	Crohn Disease[mh]
2	crohn[tiab] OR crohns[tiab] OR crohn's[tiab]
3	"inflammatory bowel disease*" [tiab] OR IBD[tiab]
4	(granulomatous[tiab] AND (enteritis[tiab] OR colitis[tiab])) OR (regional[tiab] AND (enteritis[tiab] OR ileitis[tiab])) OR terminal ileitis[tiab] OR ileocolitis[tiab]
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
7	(#6) AND ("2017/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 26.10.2022

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

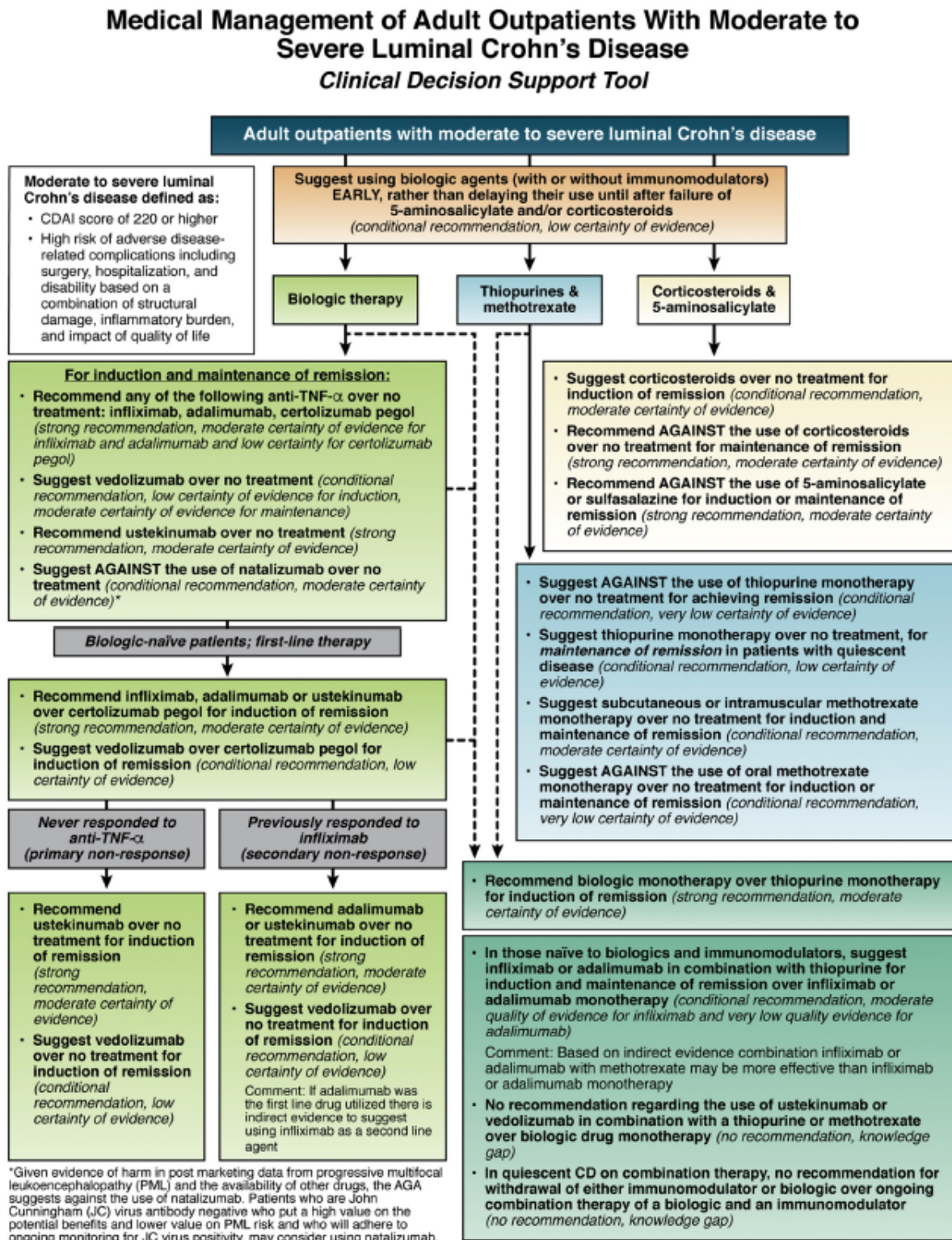
1. **American Gastroenterological Association.** Medical management of adult outpatients with moderate to severe luminal Crohn's disease: clinical decision support tool. *Gastroenterology* 2021;160(7):2509-2510.
2. **Barberio B, Gracie DJ, Black CJ, Ford AC.** Efficacy of biological therapies and small molecules in induction and maintenance of remission in luminal Crohn's disease: systematic review and network meta-analysis. *Gut* 2022.
3. **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs-und Stoffwechselkrankheiten (DGVS).** Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn; S3 Leitlinie, Langfassung [online]. AWMF-Registernummer 021-004. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2021. [Zugriff: 21.11.2022]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-004|_S3_Morbus_Crohn_Diagnostik_Therapie_2022-04.pdf.
4. **Feuerstein JD, Ho EY, Shmidt E, Singh H, Falck-Ytter Y, Sultan S, et al.** AGA clinical practice guidelines on the medical management of moderate to severe luminal and perianal fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology* 2021;160(7):2496-2508.
5. **Hodgson R, Walton M, Biswas M, Mebrahtu T, Woolacott N.** Ustekinumab for treating moderately to severely active Crohn's disease after prior therapy: an evidence review group perspective of a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics* 2018;36(4):387-398.
6. **Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al.** British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2019;68(Suppl 3):s1-s106.
7. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Crohn's disease: management in adults, children and young people; full guideline [online]. Last updated 05.2019. London (GBR): NICE; 2012. [Zugriff: 26.10.2022]. (NICE guideline; Band 129). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng129/evidence/full-guideline-pdf-6777582302>.
8. **Panaccione R, Steinhart AH, Bressler B, Khanna R, Marshall JK, Targownik L, et al.** Canadian Association of Gastroenterology clinical practice guideline for the management of luminal Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17(9):1680-1713.
9. **Parrot L, Dong C, Carbonnel F, Meyer A.** Systematic review with meta-analysis: the effectiveness of either ustekinumab or vedolizumab in patients with Crohn's disease refractory to anti-tumour necrosis factor. *Aliment Pharmacol Ther* 2022;55(4):380-388.
10. **Peyrin-Biroulet L, Arkkila P, Armuzzi A, Danese S, Guardiola J, Jahnsen J, et al.** Comparative efficacy and safety of infliximab and vedolizumab therapy in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2022;22(1):291.
11. **Rafia R, Scope A, Harnan S, Stevens JW, Stevenson M, Lobo A.** Vedolizumab for treating moderately to severely active Crohn's disease after prior therapy: an evidence review group perspective of a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics* 2016;34(12):1241-1253.
12. **Singh S, Proctor D, Scott FI, Falck-Ytter Y, Feuerstein JD.** AGA technical review on the medical management of moderate to severe luminal and perianal fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology* 2021;160(7):2512-2556.

13. **Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al.** ECCO Guidelines on therapeutics in crohn's disease: medical treatment. *J Crohns Colitis* 2020;14(1):4-22.
14. **Yoshihara T, Shinzaki S, Amano T, Iijima H, Takehara T, Inoue N, et al.** Concomitant use of an immunomodulator with ustekinumab as an induction therapy for Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2021;36(7):1744-1753.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Anhang

Abbildung 1: Clinical Decision Support Tool (American Gastroenterological Association, 2021 [1].)



Medical Management of Adult Outpatients With Moderate to Severe Fistulizing Crohn's Disease

Clinical Decision Support Tool

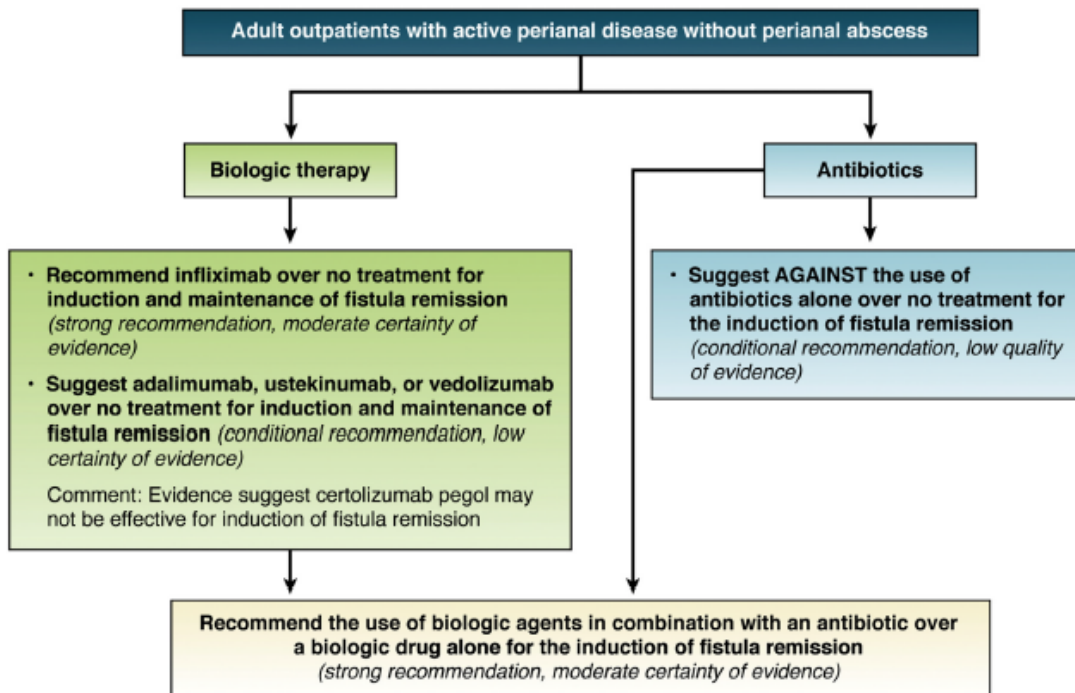


Tabelle 1: Quality Assessment (Newcastle Ottawa Scale) (Parrot L et al., 2021 [9].)

Author, Year	Selection (maximum of 1 point for each item)				Comparability (maximum 2 points)	Outcome (maximum 1 point)			Score (max 9)
	Representiveness of the exposed cohort	Selection of the non- exposed cohort	Ascertain ment of exposure	Demonstration that outcome of interest was not presented at start of study		Assessment of outcome	Was follow-up enough for outcome to occur?	Adequacy of follow-up of cohort	
Alric 2020	*	*	*		**	*	*	*	8
Biemans 2020	*	*	*	*	**	*	*	*	9
Manlay 2021	*	*	*		**	*	*	*	8
Rayer 2021	*	*	*	*	*	*	*	*	8
Townsend 2020	*	*	*		*	*	*	*	7
Kolar 2019	*	*	*			*	*		5

Color coding: a green color meaning that the study fulfilled the point and a high-quality level, a orange color meaning that the point was partially met and a red color that the study did not meet the point.

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

- keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 Verfo