

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft zur frühen
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Upadacitinib
Neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa,
vorbehandelt**

Berlin, den 22. Dezember 2022

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Bundesärztekammer
– Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft –
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa, vorbehandelt) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1469,

Auftrag: A22-91, Version 1.0, Stand: 29.11.2022:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6032/2022-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_U-padacitinib_D-848.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2022-09-01-D-848:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/874/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Einleitung	4
Arzneimittel	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	5
Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) .	5
Eingeschlossene Studien.....	6
Design der Studien zu Upadacitinib (U-ACHIEVE/U-ACCOMPLISH).....	7
Studiendesign.....	7
Studiendauer	7
Studienpopulation.....	7
Einschlusskriterien.....	8
Primäre Endpunkte.....	8
Design der Studie zu Ustekinumab (UNIFI)	8
Patientencharakteristika und Begleitmedikation in den Erhaltungsstudien U-ACHIEVE und UNIFI.....	9
Patientencharakteristika	9
Begleittherapie.....	9
Eignung der Studien zur Nutzenbewertung	10
Endpunkte.....	11
Indirekter Vergleich der Effektivität in den Erhaltungsstudien.....	11
Effektivität bei Patienten mit und ohne früheres Versagen eines Biologikums....	12
Sicherheit	13
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	13
Fazit.....	14
Literaturverzeichnis	14

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Die Colitis ulcerosa (CU) gehört zu den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED). Die chronische Entzündung der Dickdarmmukosa beginnt bei der CU charakteristischerweise unmittelbar hinter dem Analring und setzt sich kontinuierlich nach proximal in Richtung Dünndarm fort. Leitsymptome der Erkrankung sind blutige Durchfälle und krampfartige Schmerzen. Zumeist wechseln sich Exazerbationen mit Phasen der Remission ab.

Zur Aktivitätsbeurteilung der CU kann der Mayo-Score herangezogen werden. Dieser beinhaltet sowohl klinische (Stuhlfrequenz, rektaler Blutabgang, globale ärztliche Einschätzung) als auch endoskopische Charakteristika. Jede Domäne wird durch ein Scoring System von 0 (normal/keine Beschwerden) bis 3 (starke Beschwerden) kategorisiert, entsprechend einem Gesamtscore von 0 bis 12 Punkten. Der adaptierte Mayo-Score beinhaltet nicht die Domäne „globale ärztliche Einschätzung“. Sein Wertebereich reicht deshalb von 0 bis 9 Punkten.

Arzneimittel

Upadacitinib ist seit Juli 2022 zugelassen zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit einer mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

Upadacitinib ist ein selektiver reversibler Januskinase-Inhibitor, der in Deutschland seit 2020 auf dem Markt ist. Er war bislang zugelassen für Patienten mit rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis, atopischer Dermatitis und axialer Spondylarthritis.

Bei der CU werden proinflammatorische Signale über den Januskinase(JAK)-Signal Transducers und Activators of Transcription(STAT)-Signalweg vermittelt. Upadacitinib bindet vorrangig an JAK1. Die JAK1-Hemmung soll die proinflammatorische Signalkaskade mehrerer Zytokine, vor allem von Interleukin 5 und Interleukin 13, unterbrechen. Hierdurch soll bei CU eine klinische und endoskopische Remission der Entzündung erreicht werden.

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der Zusatznutzen von Upadacitinib wird bewertet bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa. Die genaue Fragestellung der Dossierbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.9]

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Upadacitinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa ^b		
1	Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben	ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Vedolizumab oder Ustekinumab ^c
2	Patientinnen und Patienten, die auf ein Biologikum ^d unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben	ein Wechsel der Therapie auf Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder einen TNF- α -Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab), jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n) ^{c,e}

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). In den Fällen, in denen der pharmazeutische Unternehmer (pU) aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.

b. Es wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten, die weiterhin für eine medikamentöse Therapie infrage kommen, die operative Resektion eine patientenindividuelle Einzelfallentscheidung bei Bedarf darstellt, die nicht den Regelfall abbildet und daher für die Bestimmung der ZVT nicht zu berücksichtigen ist.

c. Sofern Infliximab eingesetzt wird, sollte es ggf. in Kombinationstherapie mit einem Thio-purin eingesetzt werden. Kortikosteroide werden grundsätzlich zur Schubtherapie als angemessen angesehen. Die Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der Umsetzung der ZVT.

d. Der G-BA benennt als Biologikum: TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor.

e. Ein Wechsel der Wirkstoffklasse oder ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse ist möglich. Es wird davon ausgegangen, dass eventuell mögliche Dosisanpassungen bereits ausgeschöpft sind. Bei einem primären Therapieversagen auf einen TNF- α -Antagonisten, ist der Wechsel auf eine andere Wirkstoffklasse angezeigt, bei einem sekundären Therapieversagen auf einen TNF- α -Antagonisten kann der Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse in Erwägung gezogen werden.

TNF: Tumornekrosefaktor

Bei der CU mit mittelschwerer bis schwerer Krankheitsaktivität gilt als „konventionelle“ Induktionstherapie die Gabe systemischer Kortikosteroide. Bei unzureichendem Ansprechen auf systemische Kortikosteroide empfiehlt die Leitlinie der DGSV (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten) die Behandlung mit einem Biologikum (TNF- α -Antikörper, Vedolizumab, Ustekinumab) oder mit Tofacitinib (1). Bei dem TNF- α -Antikörper Infliximab sollte möglichst eine Kombinationstherapie mit Azathioprin erfolgen.

Sprechen Patienten auch unzureichend auf ein Biologikum an, wird im Allgemeinen auf eine andere Substanzgruppe innerhalb der Biologika gewechselt. Der JAK-Kinase-Inhibitor Tofacitinib ist aufgrund seines Sicherheitsprofils (2) ein Reservetherapeutikum,

das erst nach Versagen der Biologika eingesetzt wird. Statt eines weiteren medikamentösen Therapieversuchs sollte laut DGSV-Leitlinie immer auch die Indikation einer Proktokolektomie geprüft werden. Bei schwerer bis fulminanter CU kann außerdem eine Therapie mit Calcineurininhibitoren erwogen werden, insbesondere wenn die Erkrankungsschwere ein rasches Therapieansprechen erfordert, um eine Proktokolektomie zu vermeiden beziehungsweise um diese in einen Zeitraum mit geringer Entzündungsaktivität zu verschieben.

Spricht ein Patient auf die Induktionstherapie an, wird im Allgemeinen die Behandlung für den Remissionserhalt fortgesetzt. Aufgrund schwerer unerwünschter Wirkungen sind systemische Kortikosteroide und Calcineurininhibitoren jedoch nicht für eine dauerhafte Therapie geeignet. Nach Remissionsinduktion mit systemischen Kortikosteroiden oder Calcineurininhibitoren erfolgt deshalb überlappend eine Therapieumstellung auf eine neue Substanz. Hierbei können auch Thiopurine eingesetzt werden.

Zusammenfassend stehen zur Remissionsinduktion systemische Kortikosteroide, Biologika (TNF- α -Antikörper, Vedolizumab, Ustekinumab), Tofacitinib und Calcineurininhibitoren zur Verfügung. Für den Remissionserhalt stellen Biologika, Tofacitinib und Thiopurine therapeutische Optionen dar. Die Auswahl des Arzneimittels erfolgt individuell in Abhängigkeit von dem Nebenwirkungsspektrum, der Schnelligkeit des Wirkungseintritts, dem Patientenalter, der Schwere der Erkrankung, den Vorbehandlungen und den Begleiterkrankungen.

Aus Sicht der AkdÄ wären folgende Präzisierungen bzw. Ergänzungen bei der Festlegung der ZVT wünschenswert:

1. Die vom G-BA festgelegte ZVT unterscheidet nicht zwischen Induktions- und Erhaltungstherapie, obgleich diese Differenzierung in Leitlinien zur CU etabliert ist.
2. Die ZVT thematisiert nicht das Behandlungssetting. Die CU mit schwerer Krankheitsaktivität erfordert eine stationäre Behandlung, um eine adäquate supportive Therapie zu gewährleisten.
3. Die ZVT definiert nicht, was unter „konventioneller“ Therapie zu verstehen ist. Es ist unklar, ob sowohl Thiopurine (Azathioprin und 6-Mercaptopurin) als auch Calcineurininhibitoren (Cyclosporin und Tacrolimus) und Tofacitinib als „konventionelle“ Therapie gelten.
4. Calcineurininhibitoren und Thiopurine werden nicht als Option der Induktions- bzw. Erhaltungstherapie benannt.

Eingeschlossene Studien

Die Zulassungsstudien vergleichen Upadacitinib gegen Placebo. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legt einen adjustierten indirekten Vergleich mit Ustekinumab über den Brückenkomparator Placebo vor. Aufseiten der Intervention werden hierfür insbesondere die Erhaltungsstudie U-ACHIEVE (Substudie 3) und auf der Vergleichsseite die Studie UNIFI herangezogen. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.11–I.13; Dossier pU, Modul 4A, S. 104–141]

Design der Studien zu Upadacitinib (U-ACHIEVE/U-ACCOMPLISH)

Studiendesign

- multizentrische, doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) zum Vergleich von Upadacitinib mit Placebo
- 3 Induktionsstudien:
 - U-ACHIEVE Substudie 1 (Phase-IIb-Dosierungsstudie): Randomisierung 1:1:1:1:1 zu Upadacitinib 7,5 mg, 15 mg, 30 mg, 45 mg und Placebo
 - U-ACHIEVE Substudie 2 und U-ACCOMPLISH (Phase-III-Studien): Randomisierung 2:1 zu Upadacitinib 45 mg und Placebo
 - U-ACHIEVE Substudie 3 (Erhaltungstudie mit re-randomisierten Patienten aus den Induktionsstudien, die auf eine Therapie klinisch angesprochen haben): Randomisierung 1:1:1 zu Upadacitinib 15 mg, Upadacitinib 30 mg und Placebo

Studiendauer

- Screening 5 Wochen
- doppelblinde Induktionsbehandlung für 8 Wochen (U-ACHIEVE Substudie 1, U-ACHIEVE Substudie 2 und U-ACCOMPLISH)
- offene Behandlung mit Upadacitinib für 8 Wochen bei fehlendem Ansprechen während der doppelblinden Induktionsbehandlung (U-ACHIEVE Substudie 2 und U-ACCOMPLISH)
- Erhaltungstherapie 52 Wochen (U-ACHIEVE Substudie 3)
- Nachbeobachtung 30 Tage

Studienpopulation

In den drei Induktionsstudien erhielten 1097 Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation (378 Patienten Placebo, 719 Patienten Upadacitinib 45 mg).

Für die Bewertung der Effektivität der Erhaltungstherapie wird eine Teilpopulation der Patienten aus der U-ACHIEVE Substudie 3 herangezogen. Diese sogenannte Analysel-population umfasst die ersten 451 randomisierten Patienten, die ab Amendment 3 des Studienprotokolls (Verlängerung der Erhaltungsphase von 44 Wochen auf 52 Wochen) in die Studie aufgenommen wurden und klinisch auf Upadacitinib 45 mg in der Induktionsphase angesprochen hatten ((3), S. 17). Die Analysepopulation verteilt sich 1:1:1 auf die drei Studienarme:

- Upadacitinib 15 mg: n = 148
- Upadacitinib 30 mg: n = 154
- Placebo: n = 149

Der pU bewertet die Sicherheit der Erhaltungstherapie in der Safety Population (n = 746), in die alle Patienten der U-ACHIEVE Substudie 3 einfließen, die mindestens eine Dosis

der Studienmedikation erhalten haben, unabhängig davon, unter welchem Studienprotokoll sie in die Studie eingeschlossen wurden:

- Upadacitinib 15 mg: n = 250
- Upadacitinib 30 mg: n = 251
- Placebo: n = 245

Einschlusskriterien

- mittelschwere bis schwere aktive CU, operationalisiert als adaptierter Mayo-Score mit einem Wert von 5 bis 9 sowie Subscore des endoskopischen Befunds von 2 oder 3 Punkten
- kein adäquates Ansprechen auf mindestens eine konventionelle oder biologische Therapie
- Alter ≥ 16 bis ≤ 75 Jahre, wobei jugendliche Patienten ≤ 18 Jahre ein Körpergewicht von ≥ 40 kg und ein Tanner-Stadium von 5 aufweisen müssen

Primäre Endpunkte

- klinische Remission in Woche 8 (Induktionsstudien) bzw. Woche 52 (Erhaltungsstudie), operationalisiert als adaptierter Mayo-Score ≤ 2 mit einem Subscore der Stuhlfrequenz ≤ 1 und nicht größer als Baseline, einem Subscore für rektale Blutungen = 0 und einem endoskopischem Subscore ≤ 1

Design der Studie zu Ustekinumab (UNIFI)

Die RCT UNIFI besteht wie die RCT U-ACHIEVE aus einer Induktionsphase und einer anschließenden Erhaltungsphase, in die nur Patienten mit einem klinischen Ansprechen auf das Prüfpräparat eingeschlossen wurden. In der Induktionsphase erfolgte eine Randomisierung 1:1:1 zu Ustekinumab einmalig 130 mg i.v. (n = 320), Ustekinumab einmalig gewichtsadaptiert mit 6 mg/kg Körpergewicht i.v. (n = 322) und Placebo (n = 319). In der Erhaltungsphase der Studie UNIFI wurden die Patienten 1:1:1 zu 90 mg Ustekinumab alle 12 Wochen (n = 172), Ustekinumab alle 8 Wochen (n = 176) und Placebo (n = 175) randomisiert. Die Erhaltungsphase der Studie UNIFI war mit 44 Wochen etwas kürzer als in der Studie U-ACHIEVE.

Sowohl die Studie UNIFI als auch die Studie U-ACHIEVE untersuchen als primären Endpunkt den Anteil der Patienten, die zum Ende der Erhaltungsphase eine klinische Remission erreichen. Während „klinische Remission“ in der Studie U-ACHIEVE mit Hilfe des adaptierten Mayo-Scores operationalisiert wird, bezieht sich die Studie UNIFI auf den Mayo-Gesamtscore (≤ 2 im Mayo-Gesamtscore und ≤ 1 in jedem Subscore). Auch bei dem wesentlichen Einschlusskriterium „mittelschwere bis schwere aktive CU“ erfolgt die Operationalisierung in der Studie U-ACHIEVE mittels adaptiertem Mayo-Score und in der Studie UNIFI mittels Mayo-Gesamtscore.

Patientencharakteristika und Begleitmedikation in den Erhaltungsstudien U-ACHIEVE und UNIFI

Patientencharakteristika

In die Studien U-ACHIEVE und UNIFI wurden etwas mehr Männer als Frauen eingeschlossen. Die untersuchten Patienten waren in beiden Studien im Mittel etwa 40 Jahre alt und litten mehrjährig (durchschnittlich 8 bzw. 9 Jahre) an einer CU. Bei etwa der Hälfte der Patienten bestand eine Pankolitis. Sowohl in der Studie U-ACHIEVE als auch in der Studie UNIFI lag der Mayo-Gesamtscore bei Studienbeginn im Mittel bei 9 Punkten. Der Anteil besonders schwer erkrankter Patienten lässt sich in den Studien nicht direkt vergleichen, da eine unterschiedliche Einteilung erfolgte (Mayo-Gesamtscore > 9 in U-ACHIEVE bzw. Mayo-Gesamtscore > 10 in UNIFI). Es ist jedoch anzunehmen, dass in der Studie U-ACHIEVE mehr schwer erkrankte Patienten eingeschlossen wurden als in der Studie UNIFI (51 % mit > 9 Punkten vs. 13 % mit > 10 Punkten). In beiden Studien hatte etwa die Hälfte der Patienten als Vortherapie noch kein Biologikum erhalten. Der Anteil deutscher bzw. europäischer Patienten wird vom pU nicht angegeben.

Tabelle 2: Patientencharakteristika in den Erhaltungsstudien U-ACHIEVE und UNIFI

	U-ACHIEVE n = 451	UNIFI n = 523
Alter (MW)	43 Jahre	41 Jahre
männliches Geschlecht	59 %	57 %
Erkrankungsdauer (MW)	9 Jahre	8 Jahre
Pankolitis	53 %	47 %
Mayo-Gesamtscore, MW	9	9
Mayo-Gesamtscore > 9	51 %	k. A.
Mayo-Gesamtscore > 10	k. A.	13 %
keine Vortherapie mit Biologikum	48 %	49 %
Vortherapien > 1 Biologikum	33 %	k. A.

MW: Mittelwert

Begleittherapie

In beiden Studien mussten Biologika mehrere Wochen bis Monate vor Studienbeginn abgesetzt werden. Die Wash-out-Phasen unterschieden sich dabei (z. B. für Vedolizumab 8 Wochen vor Studienbeginn in U-ACHIEVE und 4 Monate vor Studienbeginn in UNIFI). Die Behandlung mit Aminosalicylaten konnte sowohl in der Studie U-ACHIEVE

als auch in der Studie UNIFI fortgeführt werden. Auch die Behandlung mit Methotrexat war in beiden Studien gestattet, stellt jedoch keine leitliniengemäße Behandlung der CU dar und wurde in den Studien nahezu nicht angewandt.

Die maximal erlaubte Kortikosteroiddosis lag zu Studienbeginn bei 30 mg (U-ACHIEVE) bzw. 20 mg (UNIFI) Prednisolonäquivalent. In beiden Studien sollten orale Kortikosteroide im Verlauf ausgeschlichen werden.

Wichtige Unterschiede bestanden hinsichtlich des Einsatzes von Thiopurinen und CU-bezogenen Antibiotika: Thiopurine waren in der Studie UNIFI erlaubt, in der Studie U-ACHIEVE jedoch untersagt. Umgekehrt war in der Studie U-ACHIEVE die Gabe von CU-bezogenen Antibiotika möglich, nicht aber in der Studie UNIFI.

Wie in Tabelle 3 dargestellt, erhielten Patienten in der Studie UNIFI deutlich häufiger Immunsuppressiva als in der Studie U-ACHIEVE. Auch orale Kortikosteroide wurden in der Studie UNIFI häufiger eingesetzt. Der pU macht keine Angaben zu CU-bezogenen Antibiotika.

Tabelle 3: Colitis ulcerosa spezifische Therapie zu Studienbeginn in den Erhaltungsstudien U-ACHIEVE und UNIFI

	U-ACHIEVE (Substudie 3) n = 451	UNIFI n = 523
Kortikosteroide	38 %	52 %
Aminosalicylate	67 %	71 %
Immunsuppressiva	< 1 %	27 %

Eignung der Studien zur Nutzenbewertung

Aus Sicht der AkdÄ ist der vorgelegte indirekte Vergleich aus folgenden Gründen für die Nutzenbewertung ungeeignet: [IQWiG Dossierbewertung, S. I.13–I.15; Dossier pU, Modul 4A, S. 141]

1. Entsprechend den aktuellen Empfehlungen des PRAC (Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz) sollen JAK-Inhibitoren bei Patienten im Alter ≥ 65 Jahren, mit Nikotinabusus oder mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre und maligne Erkrankungen nur dann eingesetzt werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen (4). Eine schwere CU geht bereits unabhängig von weiteren Faktoren mit einem erhöhten Karzinomrisiko einher. JAK-Inhibitoren haben bei Patienten mit CU deshalb am ehesten einen Stellenwert nach Versagen von Biologika. Es erscheint somit von besonderer Relevanz, die Effektivität und Verträglichkeit von Upadacitinib bei Patienten zu prüfen, die unzureichend auf eine biologische Therapie angesprochen haben. Die Daten der Einzelstudien zeigen insgesamt geringere Remissionsraten nach einem Versagen biologischer Therapien (siehe unten). Der pU legt jedoch für die Nutzenbewertung keine separaten Daten entsprechend den beiden Fragestellungen des G-BA vor.

2. Die Erhaltungsstudien U-ACHIEVE und UNIFI vergleichen die Effektivität einer fortgesetzten Behandlung mit Upadacitinib bzw. Ustekinumab mit einem Behandlungsstopp bei Patienten, die zuvor während einer achtwöchigen Induktionsphase klinisch auf die jeweilige Therapie angesprochen hatten. Dies spiegelt keine klinische Entscheidungssituation wider. Es ist leitliniengerechte Praxis, bei Patienten mit schwerer CU nach klinischem Ansprechen die Behandlung fortzuführen. Für die Behandlungsentscheidung sind vielmehr Studiendaten relevant, die es ermöglichen, bei der Einleitung der Induktionstherapie die Wahrscheinlichkeit einer langfristigen Remission einzuschätzen. Dies ist aufgrund des Studiendesigns von U-ACHIEVE und UNIFI nicht möglich. Hierfür müssten die Daten aller Patienten über die gesamte Studiedauer in die Analyse einbezogen werden.
3. Die Remissionsrate unter Placebo ist in der Studie UNIFI mehr als doppelt so hoch wie in der Studie U-ACHIEVE (25 % vs. 12%). Dies kann nicht durch die unterschiedliche Erkrankungsschwere der Studienpopulationen erklärt werden. Vielmehr gibt es Hinweise, dass die Studie U-ACHIEVE sogar mehr schwer erkrankte Patienten einschließt als die Studie UNIFI (51 % mit > 9 Punkten vs. 13 % mit > 10 Punkten im Mayo-Gesamtscore). Die deutlich höhere Remissionsrate im Placeboarm der Studie UNIFI ist am ehesten bedingt durch die häufigere Gabe oraler Kortikosteroide (52 % vs. 38 %) sowie die hier erlaubte und bei 27 % angewandte immunmodulatorische Therapie mit Thiopurinen (vs. 0 % in der Studie U-ACHIEVE). Zudem wurden Ustekinumab und Upadacitinib zu Beginn der Erhaltungsstudien im Kontrollarm abgesetzt, ohne dass eine Wash-out-Phase vor der Re-Randomisierung erfolgte. Es ist anzunehmen, dass die immunsuppressive Wirkung von Ustekinumab länger anhält als von Upadacitinib. Insgesamt besteht aus Sicht der AkdÄ keine ausreichende Ähnlichkeit zwischen den Studien U-ACHIEVE und UNIFI, um einen validen indirekten Vergleich durchzuführen.

Endpunkte

Indirekter Vergleich der Effektivität in den Erhaltungsstudien

Aus klinischer Sicht ist in dem Indikationsgebiet von Upadacitinib insbesondere der langfristige Remissionserhalt von Interesse. Auch der pU stellt die kurzfristig erfolgreiche Induktion nur ergänzend dar. [Dossier pU, Modul 4A, S. 149–162, S. 230–247]

Die Erhaltungsstudien schließen nur Patienten ein, die in den Induktionsstudien auf Upadacitinib bzw. Ustekinumab klinisch angesprochen hatten. Bei einer Therapiefortsetzung erreichten in beiden Studien signifikant mehr Patienten eine klinische Remission als nach einem Therapiestopp. Dies galt sowohl für die höhere als auch für die niedrigere Dosierung von Upadacitinib und Ustekinumab. In einem indirekten Vergleich sieht der pU eine höhere Effektivität der Therapiefortsetzung von Upadacitinib als von Ustekinumab (siehe Tabelle 4). Da aus Sicht der AkdÄ der vorgelegte indirekte Vergleich ungeeignet zur Nutzenbewertung ist (siehe oben), wird auf die Ergebnisse hinsichtlich sekundärer Endpunkte nicht eingegangen.

Tabelle 4: Indirekter adjustierter Vergleich zur Effektivität von Upadacitinib im Vergleich zu Ustekinumab in den Erhaltungsstudien U-ACHIEVE und UNIFI

	U-ACHIEVE		UNIFI	
	Upadacitinib 15 mg (n = 148)	Placebo (n = 149)	Ustekinumab 90 mg/Q12W (n = 172)	Placebo (n = 175)
Patienten mit klinischer Remission*	43 %	12 %	40 %	25 %
Intervention vs. Placebo RR (95 % CI) p-Wert	3,52 (2,20–5,65) p < 0,0001		1,61 (1,17–2,21) p = 0,0034	
Upadacitinib vs. Ustekinumab RR (95 % CI) p-Wert	2,19 (1,24–3,87) p = 0,0070			
	Upadacitinib 30 mg (n = 154)	Placebo (n = 149)	Ustekinumab 90 mg/Q8W (n = 176)	Placebo (n = 175)
Patienten mit klinischer Remission*	52 %	12 %	43 %	25 %
Intervention vs. Placebo RR (95 % CI) p-Wert	4,30 (2,72–6,81) p < 0,0001		1,73 (1,27–2,37) p = 0,0005	
Upadacitinib vs. Ustekinumab RR (95 % CI) p-Wert	2,48 (1,42–4,32) p = 0,0013			

CI: Konfidenzintervall; Q12W: alle 12 Wochen; Q8W: alle 8 Wochen; RR: relatives Risiko
*adaptierter Mayo-Score ≤ 2 mit einem Subscore der Stuhlfrequenz ≤ 1 und nicht größer als Baseline, einem Subscore für rektale Blutungen = 0 und einem endoskopischem Subscore ≤ 1

Effektivität bei Patienten mit und ohne früheres Versagen eines Biologikums

Eine Subgruppenanalyse der Erhaltungsstudie U-ACHIEVE unterscheidet zwischen Patienten mit und ohne früheres Versagen einer biologischen Therapie. Patienten, die in der Vorgeschichte nicht auf ein Biologikum angesprochen hatten, erreichten seltener eine langfristige klinische Remission als Biologika-naive Patienten. Dies galt insbesondere im Placeboarm (8 % vs. 18 %), aber in geringerem Ausmaß auch unter einer fortgesetzten Upadacitinib-Therapie (Upadacitinib 15 mg: 41 % vs. 44 %; Upadacitinib 30 mg: 49 % vs. 54 %).

In der Subgruppenanalyse der Erhaltungsstudie UNIFI sind die Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne früheres Versagen einer biologischen Therapie in den Interventionsarmen deutlicher ausgeprägt (Placebo: 17 % vs. 31 %; Ustekinumab 12-wöchentlich: 23 % vs. 49 %; Ustekinumab 8-wöchentlich: 40 % vs. 48 %) (siehe (5), S. 56).

Der pU legt keinen indirekten Vergleich getrennt nach Vorbehandlung der Patienten vor.

Sicherheit

Die vorliegenden Studien zu Upadacitinib und Ustekinumab zeigen eine insgesamt gute Verträglichkeit bei Patienten mit CU. Die Gesamtzahl unerwünschter Ereignisse (UE) unterschied sich weder in den Induktions- noch in den Erhaltungsstudien signifikant zwischen den Studienarmen. Schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) waren selten und unter Upadacitinib bzw. Ustekinumab nicht gehäuft. Der indirekte Vergleich ergab eine ähnliche Häufigkeit von UEs und SUEs unter Ustekinumab und Upadacitinib. In der Studie UNIFI ereigneten sich zwei Todesfälle, beide unter Ustekinumab. In den Studien zu Upadacitinib verstarben keine Patienten.

In der Erhaltungsstudie U-ACHIEVE bestand unter Upadacitinib eine numerische Häufung von Herpes Zoster (4 % unter Upadacitinib vs. keine Fälle unter Placebo) sowie von Leberfunktionsstörungen (6 % unter Upadacitinib vs. 2 % unter Placebo). Außerdem ereigneten sich vier adjustierte venöse thromboembolische Ereignisse (VTE) unter Upadacitinib (vs. keine Fälle unter Placebo).

Die Patientenzahl und Studiendauer von U-ACHIEVE ermöglichen keine sichere Beurteilung seltener oder spät auftretender SUEs. Die bisherigen Erfahrungen mit Upadacitinib in anderen Indikationen sind nicht direkt übertragbar auf die Behandlung von Patienten mit CU. In den bisherigen Anwendungsgebieten erfolgte keine Induktionstherapie mit 45 mg und es wurde überwiegend nur die niedrigere Dosis von 15 mg eingesetzt. Zudem ist bei Patienten mit CU – insbesondere bei weiteren Risikofaktoren wie Nikotinabusus, Alter \geq 65 Jahre und kardiovaskulären Vorerkrankungen – mit einem erhöhten Risiko für SUE zu rechnen (4). Eine Subgruppenanalyse zur Verträglichkeit bei älteren Patienten wäre aus Sicht der AkdÄ hilfreich für die Einschätzung der Sicherheit von Upadacitinib.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Das IQWiG sieht einen Zusatznutzen bei beiden Fragestellungen als nicht belegt an, da der pU keine geeigneten Daten vorlegen kann. Auch nach Einschätzung der AkdÄ ist es nicht möglich, anhand der vorliegenden Studiendaten den Stellenwert von Upadacitinib bei der Behandlung der schweren aktiven CU zu beurteilen. Die Erhaltungsstudie U-ACHIEVE schließt nur Patienten ein, die in der Induktionsphase auf Upadacitinib angesprochen haben. Wie oben erläutert, erlaubt dieses Design keine Aussage zur Effektivität und Sicherheit von Upadacitinib bei allen potenziell für die Therapie infrage kommenden Patienten. Aufgrund relevanter Unterschiede in der Begleitmedikation zwischen den Studie U-ACHIEVE und UNIFI können aus dem indirekten Vergleich keine validen Aussagen abgeleitet werden. Zudem stellt Upadacitinib aufgrund des Risikos schwerer Nebenwirkungen ein Reservetherapeutikum dar, das erst nach Versagen der Biologika eingesetzt wird. Für diese wichtige vom G-BA vorgegebene Fragestellung – Effektivität und Sicherheit von Upadacitinib bei Patienten, die auf die biologische Therapie nicht angesprochen haben – legt der pU keine separaten Daten vor.

Fazit

Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass der **Zusatznutzen** von Upadacitinib bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU bei beiden Fragestellungen **nicht belegt** ist.

Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e. V. (DGVS): S3-Leitlinie: Colitis ulcerosa – Living Guideline: Überprüfung 2021: https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-009l_S3_Colitis-ulcerosa-Living-Guideline_2021-04-abgelaufen.pdf (letzter Zugriff: 9. Dezember 2022). AWMF-Register-Nr. 021-009, Stand: April 2021.
2. Pfizer Europe: Rote-Hand-Brief zu Xeljanz® (Tofacitinib): Erste Ergebnisse einer klinischen Studie deuten auf ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse und maligne Erkrankungen (ohne NMSC) bei der Verwendung von Tofacitinib im Vergleich zu TNF-alpha-Inhibitoren: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2021/rhb-xeljanz.pdf;jsessionid=A9EDBA6B9F19A935D2FCC5624D19E928.intranet661?__blob=publicationFile (letzter Zugriff: 7. Dezember 2022). Rote-Hand-Brief vom 24. März 2021.
3. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG: Clinical study protocol M14-234: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety and efficacy of upadacitinib (ABT-494) for induction and maintenance therapy in subjects with moderately to severely active ulcerative colitis - incorporating administrative changes 1, 2, and 3 (Canada Only), and Amendments 0.01, 0.02, 1, 2, 3, 3.01, 4, 5, 6, and 7: https://www.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/35/NCT02819635/Prot_000.pdf (letzter Zugriff: 9. Dezember 2022). Stand: 10. Mai 2021.
4. European Medicines Agency (EMA): EMA recommends measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-measures-minimise-risk-serious-side-effects-janus-kinase-inhibitors-chronic> (letzter Zugriff: 9. Dezember 2022). News vom 28. Oktober 2022.
5. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R et al.: Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (supplementary appendix). N Engl J Med 2019; 381: 1201-1214.