



(21028) RINVOQ, AbbVie AG

Änderung/Erweiterung der Limitierung von RINVOQ (Colitis Ulcerosa) per 1. Oktober 2024

1 Zulassung Swissmedic

RINVOQ wurde von Swissmedic per 23. Januar 2020 mit folgender Indikation zugelassen:

- **„Rheumatoide Arthritis**
RINVOQ wird zur Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis angewendet, die auf eine Behandlung mit einem oder mehreren konventionellen synthetischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (csDMARD) unzureichend angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben.
RINVOQ kann in Kombination mit Methotrexat oder anderen csDMARDs oder als Monotherapie bei erwachsenen Patienten angewendet werden.
- **Psoriasis Arthritis**
RINVOQ wird zur Behandlung von Erwachsenen mit aktiver Psoriasis-Arthritis angewendet, die auf eine Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben. RINVOQ kann als Monotherapie oder in Kombination mit nicht-biologischen DMARDs angewendet werden.
- **Ankylosierende Spondylitis (Morbus Bechterew)**
RINVOQ wird zur Behandlung von Erwachsenen mit aktiver ankylosierender Spondylitis angewendet, die auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAID) unzureichend angesprochen haben.
- **Atopische Dermatitis**
Dermatitis angewendet, wenn eine Therapie mit konventionellen topischen Medikamenten keine angemessene Krankheitskontrolle ermöglicht oder nicht angewendet werden kann.

Neu wird die Vergütung in folgender Indikation beantragt:

- **„Colitis Ulcerosa**
RINVOQ wird zur Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa angewendet, die auf eine konventionelle Therapie und ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkmechanismus

Wirkstoffklasse

Upadacitinib ist ein oraler selektiver und reversibler Janus Kinase (JAK)-Inhibitor. Upadacitinib inhibiert JAK1 stärker als JAK2 oder JAK3.

Wirkmechanismus ¹

„[...] Januskinasen (JAKs) sind wichtige intrazelluläre Enzyme, die Signale von Zytokinen oder Wachstumsfaktoren weiterleiten, die an einer Vielzahl von zellulären Prozessen, wie Entzündungsantworten, Hämatopoese und Immunüberwachung, beteiligt sind. Die JAK-Enzymfamilie umfasst vier Mitglieder – JAK1, JAK2, JAK3 und TYK2 –, die paarweise Signaltransduktoren und Transkriptionsaktivatoren (STATs) phosphorylieren und aktivieren. Diese Phosphorylierung moduliert wiederum die Genexpression und Zellfunktion. JAK1 ist für Signalwege von Entzündungszytokinen von Bedeutung, während JAK2 für die Reifung von Erythrozyten wichtig ist und JAK3-Signale eine Rolle im Rahmen der Immunüberwachung und Lymphozytenfunktion spielen. Upadacitinib ist ein selektiver und reversibler Inhibitor von JAK1. Upadacitinib inhibiert JAK1 stärker als JAK2 oder JAK3. In zellbasierten Assays zur Wirkstärke, die mit pharmakodynamischen Antworten in vivo korrelierten, zeigte Upadacitinib eine 50- bis 70-fach grössere Selektivität für JAK1 als für JAK2 und eine > 100-fach grössere Selektivität für JAK1 gegenüber JAK3.[...]“

Standard of Care ²

Die Colitis ulcerosa ist eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung. Sie ist durch den kontinuierlichen und systematischen Befall der Kolonschleimhaut von distal nach proximal gekennzeichnet. Im Gegensatz zum Morbus Crohn, bei dem die gesamte Darmwand betroffen ist, ist bei der Colitis ulcerosa ausschliesslich der Dickdarm betroffen. Die Therapie ist abhängig von der Intensität der Symptome, vom endoskopischen Befallsmuster (Proktitis, Linksseitencolitis, Pancolitis), von der Krankheitsdauer, der extraintestinale Manifestationen wie auch von den Begleiterkrankungen und Patientenpräferenzen. Das primäre Therapieziel der Colitis Ulcerosa ist das rasche Erreichen einer klinischen Remission und die Bewahrung einer langfristigen steroidfreien klinischen und endoskopischen Remission.

Zu den konventionellen Therapien der Colitis Ulcerosa gehören:

- 5-Aminosalicylate (5-ASA) (rektal/oral): Mesalazin (ASACOL, SALOFALK, etc.)
- Kortikosteroide (rektal/oral) kurzfristig zur Kontrolle eines Schubes
- Immunmodulatoren wie beispielsweise Azathioprin (IMUREK) oder 6-Mercaptopurin (PRUINETHOL).

In der Schweiz werden zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Colitis Ulcerosa, nach der konventionellen Therapie folgende Therapien eingesetzt und vergütet:

- TNF α -Inhibitoren: Adalimumab (HUMIRA und Biologika), Golimumab (SIMPONI), Infliximab (REMICADE und Biologika)
- Integrin-Antagonist: Vedolizumab (ENTYVIO)
- IL-12/IL-23-Antagonist: Ustekinumab (STELARA)
- IL-23-Antagonist: Mirikizumab (OMVOH)
- JAK Inhibitor: Tofacitinib (XELJANZ, oral)
- Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator: Ozanimod (ZEPOSIA, oral)

Definitionen der wichtigsten in den Studien verwendeten Parameter [Tabelle 1]

Tabelle 1: Definitionen der wichtigsten in der Studie gebrauchten Parameter

Krankheitsaktivität	
Modifizierter Mayo-Score (MMS)	Der Mayo-Score kombiniert vier klinische und endoskopische Variablen zur Beurteilung der Krankheitsaktivität: Stuhlfrequenz (SF) pro Tag, rektale Blutung (RB), endoskopischer Befund und Gesamtbeurteilung durch den Arzt. Der modifizierte Mayo-Score verzichtet auf die Gesamtbeurteilung durch den Arzt. Insgesamt können beim MMS 9 Punkte erreicht werden (Score 4-6 entspricht einer mittelschweren Erkrankung, Score 7-9 entspricht einer schweren Erkrankung).

¹ Fachinformation RINVOQ (Mai 2023)

² AWMF S3-Leitlinie Colitis Ulcerosa (Version 6.2)

Klinische Remission auf Basis des MMS	Stuhlfrequenz (SF) Subscore ≤ 1 und nicht grösser als zum Ausgangszeitpunkt und einem Subscore für rektale Blutung (RB)= 0 und einem endoskopischen Subscore (ES) ≤ 1 (ausgenommen Friabilität).
Klinisches Ansprechen auf Basis des MMS	Eine Abnahme des MMS um ≥ 2 Punkte und eine Abnahme $\geq 30\%$ gegenüber dem Ausgangswert und eine Abnahme ≥ 1 Punkt im RB-Subscore gegenüber dem Ausgangswert oder ein RB-Score ≤ 1 .
Endoskopische und histologische Auswertung	
Endoskopische Remission	ES = 0
Endoskopische Verbesserung	ES ≤ 1 (ausgenommen Friabilität)
Histologische Verbesserung	Verringerung des Geboes-Score gegenüber Baseline. Die histologischen Ergebnisse wurden anhand des Geboes-Scores beurteilt, der zwischen 0 und 5,4 liegt.
Histologisch-endoskopische Verbesserung	ES ≤ 1 ohne Friabilität und Geboes-Score $\leq 3,1$ (weist auf eine Neutrophileninfiltration in $< 5\%$ der Krypten hin, keine Zerstörung der Krypten und keine Erosionen, Ulzerationen oder Granulationsgewebe).
Mukosaheilung	ES = 0, Geboes-Score < 2 (weist darauf hin, dass keine Neutrophile in Krypten oder der Lamina propria vorliegen und die Eosinophilen nicht erhöht sind, keine Zerstörung der Krypten und keine Erosionen, Ulzerationen oder Granulationsgewebe).

Studienlage

Die Wirksamkeit und Sicherheit von RINVOQ in der Indikation Colitis Ulcerosa wurde in drei multizentrischen, doppelblinden, Placebo kontrollierten Phase III Studien untersucht: zwei Replikationsinduktionsstudien von je über 8 Wochen (U-ACHIEVE, U-ACCOMPLISH), sowie einer Erhaltungsstudie über 52 Wochen (U-ACHIVE Maintenance).³ [Abbildung 1]

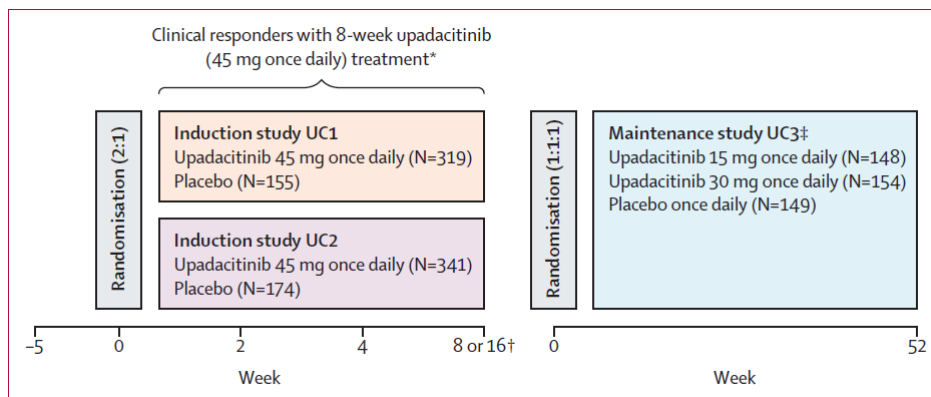


Abbildung 1: Studiendesign zwei Induktionsstudien UC1 (U-ACHIEVE) und UC2 (U-ACCOMPLISH) sowie die Erhaltungsstudie UC3. [Danese S. et al., 2022]

Studie 1 – Induktionsstudie U-ACHIVE (NCT02819635)

Danese, S., et al., Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials. Lancet, 2022. 399(10341)

Design:

Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo kontrollierte Phase III Induktionsstudie über 8 Wochen. (UC1; U-ACHIVE)

Intervention:

474 Patienten wurden wie folgt randomisiert (2:1):

- Upadacitinib 45 mg (n=319): einmal täglich. 307 Patienten schlossen die 8-wöchige Induktionsstudie ab.
- Placebo (n=155): einmal täglich. 135 Patienten schlossen die 8-wöchige Induktionsstudie ab.

Die Randomisierung wurde stratifiziert nach Versagen auf vorherige Biologika-Therapie (unzureichendes Ansprechen, Verlust des Ansprechens, Unverträglichkeit (ja/nein)), Kortikosteroidgebrauch zum Ausgangszeitpunkt (ja/nein), modifizierter Mayo-Score zum Ausgangszeitpunkt (≤ 7 , ≥ 7).

Die Randomisierung wurde weiter stratifiziert nach Anzahl vorangegangener Therapie mit Biologika

³ Danese, S., et al., Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials. Lancet, 2022. 399 (10341)

bei Patienten mit Therapieversagen (1, ≥ 1) oder nach vorangegangener Biologika Therapie (bei Biologika Responder).

Wichtigste Ein- und Ausschlusskriterien:

- ≥ 16 bis ≤ 75 Jahre,
- Mittelschwere bis schwere Colitis Ulcerosa seit mindestens 90 Tagen vor Baseline,
- Mittelschwere bis schwere Colitis Ulcerosa definiert als ein modifizierten Mayo-Score von 5-9, einschliesslich eines Mayo-Endoskopie-Subscore von 2 oder 3,
- Patienten mussten ein Versagen (definiert als Verlust des Ansprechens, unzureichendes Ansprechen oder Unverträglichkeit) gegenüber mindestens einem Aminosalicylat, Kortikosteroid, Immunmodulator oder einem Biologika (Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Vedolizumab, Ustekinumab) aufzeigen,
- Die Studienteilnehmer welche auf 3 oder mehr Biologika nicht angesprochen haben wurde auf 30% limitiert,
- Keine vorherige Therapie mit anderen JAK-Inhibitoren.

Baselinecharakteristika:

Zum Ausgangszeitpunkt erhielten 39% Kortikosteroide, 1.1% MTX und 68% Aminosalicylate. 61% der Patienten hatten eine mittelschwere Krankheitsaktivität ($MMS \leq 7$) und 39% eine schwere ($MMS \geq 7$). 52% der Patienten hatten ein vorheriges Versagen auf mindestens eine Biologikatherapie und 48% hatten ein vorheriges Versagen einer konventionellen Therapie.

Der primäre Endpunkt musste statistische Signifikanz erfüllen, damit die sekundären Endpunkte gemäss vordefinierter Hierarchie getestet wurden.

Primärer Endpunkt:

Der primäre Endpunkt wurde definiert als der Anteil der Patienten in klinischer Remission in Woche 8.

In Woche 8 befanden sich in der Upadacitinib-Gruppe ein signifikant grösserer Anteil an Patienten in klinischer Remission im Vergleich zu Placebo (26% vs. 5%; Behandlungsunterschied 21.6% [95% KI:15.8-27.4]; $p < 0.0001$).

Sekundäre Endpunkte:

Es wurden 11 sekundäre Endpunkte definiert, welche nach vorgegebener Hierarchie getestet wurden. Der Behandlungsunterschied für Upadacitinib gegenüber Placebo war in allen 11 sekundären Endpunkten statistisch signifikant (< 0.0001). [Tabelle 2]

Tabelle 2: Zusammenfassung sekundäre Endpunkte [U-ACHIVE (NCT02819635)]

Endpunkt	Placebo (n=154)	Upadacitinib 45 mg (n=319)	Behandlungsunterschied, 95% KI	p-Wert
Endoskopische Verbesserung	11 (7%)	116 (36%)	29.3% (22.6–35.9)	<0.0001
Endoskopische Remission	2 (1%)	44 (14%)	12.7% (8.4–17.0)	<0.0001
Klinisches Ansprechen	42 (27%)	232 (73%)	46.3% (38.4–54.2)	<0.0001
Klinisches Ansprechen in Woche 2	42 (27%)	192 (60%)	33.3% (24.8–41.8)	<0.0001
Histologisch-endoskopische Verbesserung	10 (6%)	96 (30%)	23.7% (17.5–30.0)	<0.0001
Kein Stuhldrang	33 (21%)	155 (48%)	27.4% (19.2–35.6)	<0.0001
Keine Bauchschmerzen	36 (23%)	149 (47%)	23.6% (15.1–32.1)	<0.0001
Histologische Verbesserung	35 (23%)	175 (55%)	32.2% (23.8–40.7)	<0.0001
Veränderung des Gesamtscores auf IBDQ gegenüber Baseline, least squares mean	n=125; 21.7 (16.0–27.3)	n=292; 55.3 (51.5–59.2)	33.7 (27.0–40.4)	<0.0001
Mukosaheilung	2 (1%)	34 (11%)	9.7% (5.7–13.7)	<0.0001

Veränderung des FA-CIT-F-Scores gegenüber Baseline, least squares mean	n=125; 2.8 (1.2–4.4)	n=291; 9.5 (8.4–10.6)	6.7 (4.8–8.6)	<0.0001
--	----------------------	-----------------------	---------------	---------

Studie 2 – Induktionsstudie U-ACCOMPLISH (NCT03653026)

Danese, S., et al., Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials. Lancet, 2022. 399(10341)

Design:

Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo kontrollierte Phase III Induktionsstudie über 8 Wochen. (UC2; U-ACCOMPLISH)

Intervention:

522 Patienten wurden wie folgt randomisiert (2:1):

- Upadacitinib 45 mg (n=345): einmal täglich. 330 Patienten beendeten die 8-wöchige Induktionsstudie.
- Placebo (n=177): einmal täglich. 161 Patienten beendeten die 8-wöchige Induktionsstudie.

Die Randomisierung sowie die wichtigsten Einschluss- und Ausschlusskriterien sind analog Studie 1.

Baselinecharakteristika:

Zum Ausgangszeitpunkt erhielten 37% Kortikosteroide, 0.6% MTX und 69% Aminosalicylate. 60% der Patienten hatten eine mittelschwere Krankheitsaktivität (MMS≤7) und 40% eine schwere (MMS≥7). Bei 51% der Patienten hatten ein vorheriges Versagen auf mindestens einer Biologikatherapie und 49% hatten ein vorheriges Versagen einer konventionellen Therapie.

Primärer Endpunkt:

Der primäre Endpunkt wurde definiert als der Anteil der Patienten in klinischer Remission in Woche 8.

In Woche 8 befanden sich in der Upadacitinib-Gruppe ein signifikant grösserer Anteil an Patienten in klinischer Remission im Vergleich zu Placebo (33% vs. 4%; Behandlungsunterschied 29.0% [95% KI:23.2-34.7], p<0.0001).

Sekundäre Endpunkte:

Es wurden 11 sekundäre Endpunkte definiert, welche nach vorgegebener Hierarchie getestet wurden. Der Behandlungsunterschied für Upadacitinib gegenüber Placebo war in allen 11 sekundären Endpunkten statistisch signifikant (<0.0001). [Tabelle 3]

Tabelle 3: Zusammenfassung sekundäre Endpunkte [U-ACCOMPLISH (NCT03653026)]

Endpunkt	Placebo (n=154)	Upadacitinib 45 mg (n=319)	Behandlungsunterschied, 95% KI	p-Wert
Endoskopische Verbesserung	14 (8%)	150 (44%)	35.1% (28.6–41.6)	<0.0001
Endoskopische Remission	3 (2%)	62 (18%)	15.9% (11.4–20.3)	<0.0001
Klinisches Ansprechen MMS	44 (25%)	254 (74%)	49.4% (41.7–57.1)	<0.0001
Klinisches Ansprechen in Woche 2	45 (26%)	216 (63%)	37.0% (28.8–45.1)	<0.0001
Histologisch-endoskopische Verbesserung	10 (6%)	125 (36%)	30.1% (24.1–36.2)	<0.0001
Kein Stuhldrang	45 (26%)	183 (54%)	27.1% (19.0–35.3)	<0.0001
Keine Bauchschmerzen	42 (24%)	183 (54%)	29.1% (20.9–37.4)	<0.0001
Histologische Verbesserung	43 (25%)	212 (62%)	37.9% (29.8–46.1)	<0.0001
Veränderung des Gesamtscores auf IBDQ gegenüber Baseline, least squares mean	N=156; 21.1 (16.0–26.2)	n=315; 52.2 (48.6–55.9)	31.2 (25.0–37.4)	<0.0001

Mukosaheilung	3 (2%)	46 (13%)	11.3% (7.2–15.3)	<0.0001
Veränderung des FA-CIT-F-Scores gegenüber Baseline, least squares mean	n=155; 3.5 (2.0–4.9)	n=312; 9.4 (8.4–10.5)	6.0 (4.2–7.7)	<0.0001

Verlängerte Induktionsphase

Diese Daten liegen dem BAG nicht vor, daher der Auszug aus der Fachinformation:

124 erwachsenen Patienten erreichten nach der 8-wöchigen Behandlung kein klinisches Ansprechen, diese erhielt über weitere 8 Wochen Upadacitinib 45 mg einmal täglich. In Woche 16 erreichten 48.7% der Patienten ein klinisches Ansprechen. Diese Patienten wurden anschliessend auf Upadacitinib 15 mg oder 30 mg randomisiert. Von diesen Patienten zeigten in Woche 52, 35.7% unter Upadacitinib 15 mg und 66.7% unter Upadacitinib 30 mg weiterhin ein klinisches Ansprechen und 19.0% bzw. 33.36% eine klinische Remission.

Patienten, welche in der Induktionsphase ein klinisches Ansprechen gezeigt haben, erreichten höhere Ansprechraten im primären Endpunkt klinische Remission in der anschliessenden Erhaltungsphase über Woche 52 (42% vs. 19.0% Upadacitinib 15 mg, 52% vs. 33.36% Upadacitinib 30 mg)

Studie 3 – Erhaltungsstudie U-ACHIEVE (NCT02819635)

Danese, S., et al., Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials. Lancet, 2022. 399(10341)

Design:

Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo kontrollierte Phase III Erhaltungsstudie über 52 Wochen. (UC3; U-ACHIEVE)

Intervention:

Patienten welche in den Induktionsstudien (UC1 und UC2) ein klinisches Ansprechen gezeigt haben, gingen in die Erhaltungsstudie (UC3) über. Patienten welche unter Placebo nach der 8-wöchigen Therapie ein klinisches Ansprechen zeigten, erhielten in der Erhaltungsstudie weiterhin Placebo. Diese Daten liegen dem BAG nicht vor.

451 Patienten wurden wie folgt randomisiert (1:1:1)

- Upadacitinib 15 mg (n=148): einmal täglich. 99 Patienten beendeten die Studie. 35 Patienten brachen die Studie aufgrund von ungenügender Wirksamkeit ab.
- Upadacitinib 30 mg (n=154): einmal täglich. 121 Patienten beendeten die Studie. 12 Patienten brachen die Studie aufgrund von ungenügender Wirksamkeit ab.
- Placebo (n=149): einmal täglich. 51 Patienten beendeten die Erhaltungsstudie über 5 Wochen. 74 brachen die Studie aufgrund von ungenügender Wirksamkeit.

Die Randomisierung wurde stratifiziert nach vorheriger Biologika Therapie, klinischer Remission und Kortikosteroidgebrauch.

Der primäre Endpunkt musste statistische Signifikanz erfüllen, damit die sekundären Endpunkte gemäss vordefinierter Hierarchie getestet wurden.

Primärer Endpunkt:

Der primäre Endpunkt wurde definiert als der Anteil der Patienten in klinischer Remission in Woche 52.

In Woche 52 befanden sich in beiden Upadacitinib-Gruppen ein signifikant grösserer Anteil an Patienten in klinischer Remission im Vergleich zu Placebo (p<0.0001). [Tabelle 4]

Tabelle 4: Primärer Endpunkt Erhaltungsstudie [U-ACHIEVE (NCT02819635)]

Placebo (N=149)	Upadacitinib 15(N=148)	Behandlungsbedingter Unterschied, % (95% KI)	p-Wert
18 (12%)	63 (42%)	30.7% (21.7–39.8)	<0.0001
Placebo (N=149)	Upadacitinib 30 mg (N=154)	Behandlungsbedingter Unterschied, % (95% KI)	p-Wert
18 (12%)	80 (52%)	39.0% (29.7–48.2)	<0.0001

Sekundäre Endpunkte:

Es wurden 12 sekundäre Endpunkte definiert, welche nach vorgegebener Hierarchie getestet wurden. Der Behandlungsunterschied für Upadacitinib gegenüber Placebo war in allen 12 sekundären Endpunkten für beide Behandlungsgruppen (15 mg und 30 mg) statistisch signifikant. [Tabelle 5]

Tabelle 5: Zusammenfassung sekundäre Endpunkte in Woche 52 [U-ACHIEVE (NCT02819635)]

	Placebo (n=149)	Upadacitinib 15 mg (n=148)	Behandlungsunterschied, 95% KI	p-Wert	Upadacitinib 30 mg (n=154)	Behandlungsunterschied, 95% KI	p-Wert
Endoskopische Verbesserung	22 (14%)	72 (49%)	34.4% (25.1–43.7)	<0.0001	95 (62%)	46.3% (36.7–55.8)	<0.0001
Aufrechterhaltung klinische Remission	12/54 (22%)	28/47 (57%)	37.4% (20.3–54.6)	<0.0001	40/58 (68%)	47.0% (30.7–63.3)	<0.0001
Kortikosteroidfreie Remission	12/54 (22%)	27/47 (57%)	35.4% (18.2–52.7)	<0.0001	39/58 (68%)	45.1% (28.7–61.6)	<0.0001
Aufrechterhaltung Endoskopische Verbesserung	14/74 (19%)	39/63 (62%)	42.0% (27.8–56.2)	<0.0001	55/79 (70%)	48.6% (35.5–61.7)	<0.0001
Endoskopische Remission	8 (6%)	36 (24%)	18.7% (11.0–26.4)	<0.0001	40 (26%)	19.4% (11.7–27.2)	<0.0001
Aufrechterhaltung klinisches Ansprechen	25/134 (19%)	85/135 (63%)	44.6% (34.5–54.7)	<0.0001	110/144 (77%)	56.6% (47.2–66.0)	<0.0001
Histologisch-endoskopische Verbesserung	18 (12%)	51 (35%)	23.8% (14.8–32.8)	<0.0001	76 (50%)	37.3% (27.8–46.8)	<0.0001
Veränderung des Gesamtscores IBDQ gegenüber Baseline, least squares mean	17.9 (10.8–25.0)	49.2 (42.6–55.9)	31.3 (22.0–40.7)	<0.0001	58.9 (52.1–65.6)	41.0 (31.4–50.6)	<0.0001
Mukosaheilung	7 (5%)	26 (18%)	13.0% (6.0–20.0)	0.0003	29 (19%)	13.6% (6.6–20.6)	<0.0001
Kein Stuhldrang	26 (17%)	83 (56%)	38.7% (28.9–48.5)	<0.0001	98 (64%)	45.1% (35.5–54.8)	<0.0001
Keine Bauchschmerzen	31 (21%)	68 (46%)	24.3% (14.2–34.5)	<0.0001	85 (55%)	33.7% (23.6–43.9)	<0.0001
Veränderung des FACIT-F-Scores gegenüber Baseline, least squares mean	3.7 (1.9–5.4)	8.7 (7.0–10.5)	5.1 (2.7–7.5)	<0.0001	9.5 (7.8–11.2)	5.9 (3.4–8.3)	<0.0001

Sicherheit / Verträglichkeit

Studie 1 und 2 (Replikationsinduktionsstudien über 8 Wochen)

Die am meisten berichteten unerwünschten Ereignisse waren in der UC1 Studie Nasopharyngitis (5% Upadacitinib, 4% Placebo), erhöhte Kreatin-Phosphokinase-Werte (4% Upadacitinib, 2% Placebo), Akne (5% Upadacitinib, 1% Placebo). In der UC2 Studie war das am häufigste berichtete unerwünschte Ereignis Akne (7% Upadacitinib, 2% Placebo). Schwere unerwünschte Ereignisse traten in der UC1 Studie bei 3% unter Upadacitinib behandelten Patienten auf gegenüber 6% unter Placebo. In der UC2 Studie waren es 5% unter Upadacitinib gegenüber 3% unter Placebo. Unerwünschte Ereignisse, welche zum Studienabbruch führten, traten in der UC1 Studie bei 2% unter Upadacitinib behandelten Patienten auf (vs. 9% Placebo) und in der UC2 Studie bei 2% (vs. 5% Placebo). Unerwünschte Ereignisse mit besonderem Interesse sind in Abbildung 2 dargestellt:

	UC1			UC2		
	Placebo (N=155)	Upadacitinib 45 mg once daily (N=319)	Treatment difference (95% CI)	Placebo (N=177)	Upadacitinib 45 mg once daily (N=344)	Treatment difference (95% CI)
Adverse events	96 (62%); 883-1	180 (56%); 898-0	-5.5 (-14.9 to 3.9)	70 (40%); 638-5	182 (53%); 738-5	13.4 (4.4 to 22.3)
Serious adverse events	9 (6%); 62-1	8 (3%); 16-3	-3.3 (-7.4 to 0.8)	8 (5%); 45-6	11 (3%); 20-9	-1.3 (-4.9 to 2.3)
Adverse events leading to discontinuation	14 (9-0) [66-6]	6 (2%); 14-3	-7.2 (-11.9 to -2.4)	9 (5%); 57-0	6 (2%); 19-0	-3.3 (-6.9 to 0.2)
Death*	0	0	0	0	0	0
Adverse event of special interest						
Serious infection	2 (1%); 8-9	5 (2%); 10-2	0.3 (-2.0 to 2.5)	1 (1%); 7-6	2 (1%); 3-8	0 (-1.3 to 1.4)
Opportunistic infection (excluding tuberculosis and herpes zoster)	0	1 (<1%); 2-0	0.3 (-0.3 to 0.9)	0	2 (1%); 3-8	0.6 (-0.2 to 1.4)
Herpes zoster†	0	1 (<1%); 4-1	0.3 (-0.3 to 0.9)	0	2 (1%); 3-8	0.6 (-0.2 to 1.4)
Malignancy excluding NMSC‡	0	0	0	0	0	0
NMSC	0	0	0	0	0	0
Renal dysfunction	0	0	0	0	0	0
Hepatic disorder	7 (5%); 53-2	9 (3%); 30-6	-1.7 (-5.4 to 2.0)	1 (<1%); 11-4	10 (3%); 26-6	2.3 (0.3 to 4.4)
Adjudicated gastrointestinal perforation‡	0	0	0	1 (1%); 3-8	0	-0.6 (-1.7 to 0.5)
Adjudicated MACE‡§	0	0	0	0	0	0
Adjudicated VTE¶	0	0	0	1 (1%); 3-8	0	-0.6 (-1.7 to 0.5)
Anaemia‡	14 (9%); 66-6	10 (3%); 22-4	-5.9 (-10.8 to -1.0)	4 (2%); 15-2	15 (4%); 30-5	2.1 (-1.0 to 5.2)
Neutropenia‡	1 (1%); 4-4	16 (5%); 34-7	4.4 (1.7 to 7.1)	0	15 (4%); 30-5	4.4 (2.2 to 6.5)
Lymphopenia‡	1 (1%); 4-4	10 (3%); 24-5	2.5 (0.2 to 4.8)	1 (1%); 7-6	6 (2%); 15-2	1.2 (-0.6 to 2.9)
CPK elevation	3 (2%); 13-3	16 (5%); 36-7	3.1 (-0.2 to 6.3)	2 (1%); 7-6	16 (5%); 34-3	3.5 (0.8 to 6.2)

Abbildung 2: Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse mit besonderem Interesse U-ACHIVE Induktionsstudie [U-ACHIVE (NCT02819635) und U-ACCOMPLISH (NCT03653026)]

Studie 3 (Erhaltungsstudie über 52 Woche)

Die Anzahl unerwünschter Ereignisse war vergleichbar zwischen Upadacitinib 15 mg, Upadacitinib 30 mg und Placebo (78%, 79%, 76%). Die am meisten berichteten unerwünschten Ereignisse waren Verschlechterung der Colitis Ulcerosa (13% UPA 15 mg, 7% UPA 30 mg, 30% Placebo), Nasopharyngitis (12% UPA 15 mg, 14% UPA 30 mg, 10%, Placebo), erhöhte Kreatin-Phosphokinase-Werte (6% UPA 15 mg, 8% UPA 30mg, 2% Placebo), Arthralgie (6% UPA 15 mg, 3% UPA 30 mg, 10% Placebo), Infekte des oberen Respirationstraktes (5% UPA 15 mg, 6% UPA 30 mg, 4% Placebo). Schwere Unerwünschte Ereignisse welche zum Studienabbruch führten traten bei 11% in der Placebogruppe auf, 4% unter Upadacitinib 15 mg und bei 6% unter Upadacitinib 30 mg.

Unerwünschte Ereignisse mit besonderem Interesse sind in Abbildung 3 dargestellt:

	Placebo (n=149)	Upadacitinib 15 mg once daily (n=148)	Treatment difference (95% CI)*	Upadacitinib 30 mg once daily (n=154)	Treatment difference (95% CI)*
Adverse event of special interest					
Serious infection	6 (4%); 6-9	5 (3%); 4-2	-0.7 (-5.3 to 3.8)	4 (3%); 3-0	-1.4 (-5.8 to 3.0)
Opportunistic infection (excluding tuberculosis and herpes zoster)	0	1 (1%); 0-8	0.6 (-1.6 to 2.9)	0	0
Herpes zoster‡	0	6 (4%); 5-0	4.2 (0.5 to 7.8)	6 (4%); 4-4	3.8 (0.3 to 7.3)
Malignancy excluding NMSC§	1 (<1%); 1-1	1 (<1%); 0-8	0 (-2.7 to 2.6)	2 (1%); 1-5	0.6 (-2.3 to 3.5)
NMSC	0	0	0	2 (1%); 1-5	1.3 (-1.2 to 3.9)
Renal dysfunction	1 (<1%); 1-1	1 (<1%); 0-8	-0.1 (-2.7 to 2.5)	1 (<1%); 0-7	0 (-2.6 to 2.5)
Hepatic disorder	3 (2%); 5-7	10 (7%); 16-8	4.8 (-0.1 to 9.7)	8 (5%); 7-4	3.2 (-1.3 to 7.8)
Adjudicated gastrointestinal perforation§	1 (1%); 2-3	0	-0.7 (-3.0 to 1.6)	0	-0.7 (-3.0 to 1.6)
Adjudicated MACE‡¶	1 (1%); 1-1	0	-0.7 (-2.9 to 1.6)	0	-0.7 (-2.9 to 1.6)
Adjudicated VTE	0	0	0	2 (1%); 1-5	1.3 (-1.2 to 3.9)
Anaemia‡	9 (6%); 12-6	7 (5%); 5-9	-1.2 (-6.5 to 4.1)	3 (2%); 2-2	-4.1 (-8.7 to 0.5)
Neutropenia‡	2 (1%); 2-3	4 (3%); 4-2	1.4 (-2.3 to 5.0)	9 (6%); 8-9	4.5 (0.1 to 8.9)
Lymphopenia‡	2 (1%); 3-4	3 (2%); 2-5	0.7 (-2.7 to 4.1)	3 (2%); 3-0	0.7 (-2.7 to 4.0)
CPK elevation	3 (2%); 3-4	9 (6%); 7-3	3.9 (-0.8 to 8.7)	13 (8%); 11-1	6.4 (1.2 to 11.5)

Abbildung 3: Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse mit besonderem Interesse U-ACCOMPLISH Induktionsstudie [U-ACHIEVE (NCT02819635)]

Das Sicherheitsprofil von RINVOQ bei Patienten mit Colitis Ulcerosa ist konsistent mit vorherigen Sicherheitsergebnisse aus anderen Indikationen. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.

Auszug aus der Fachinformation von RINVOQ:

„[...] Die am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die in den Placebo kontrollierten klinischen Studien zur Induktions- und Erhaltungstherapie bei Colitis ulcerosa bei $\geq 3\%$ der mit RINVOQ 45 mg, 30 mg oder 15 mg behandelten Patienten auftraten, waren Infektionen der oberen Atemwege, erhöhte CPK-Werte im Blut, Akne, Neutropenie, Ausschlag, Herpes Zoster, Hypercholesterinämie, Follikulitis, Herpes Simplex und Influenza.[...]“

Folgende Einschränkung sind in den Vorsichtsmassnahmen der Fachinformation seit dem 1. März 2023 neu festgehalten:

„[...] Angesichts des erhöhten Risikos für schwere Infektionen, Myokardinfarkt und maligne Erkrankungen im Zusammenhang mit JAK-Inhibitoren bei Patienten über 65 Jahre sollte RINVOQ bei diesen Patienten nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen. [...] RINVOQ sollte bei folgenden Patienten nur eingesetzt werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen

- *Patienten über 65 Jahre,*
- *Patienten, die gegenwärtig rauchen oder früher geraucht haben,*
- *Patienten mit anderen Risikofaktoren für maligne Erkrankungen (z.B. aktuelle maligne Erkrankung oder solche in der Vorgeschichte mit Ausnahme eines erfolgreich behandelten nicht-melanozytären Hautkrebses).[...]“*

Medizinische Leitlinien

ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment (Journal of Crohn's and colitis, 2022)

Zur Induktion der Remission mittelschwerer bis schwerer Colitis Ulcerosa werden orale Steroide empfohlen (maximal 3 Monate). Daneben werden TNF α -Inhibitoren (Infliximab, Adalimumab, and Golimumab), Vedolizumab, Ustekinumab und Tofacitinib bei unzureichendem Ansprechen oder Intoleranz auf konventionelle Therapien (5-Aminosalicylaten, Kortikosteroide, Thiopurine, Immunmodulatoren) empfohlen. Die ECCO-Leitlinie erwähnt weiter, dass Patienten die auf die jeweilige Behandlung angesprochen haben zum Beibehalten der Remission die jeweilige Therapie fortsetzen sollen.

→ Upadacitinib wird im Behandlungsschema noch nicht erwähnt, jedoch der JAK-Inhibitor Tofacitinib (XELJANZ)

AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis (American Gastroenterological Association 2020)

«[...] There are a number of different drug classes for longterm management of moderate to severe UC, including TNF-a antagonists, anti-integrin agent (vedolizumab), Janus kinase inhibitor (tofacitinib), interleukin 12/23 antagonist (ustekinumab), and immunomodulators (thiopurines, methotrexate). In general, most drugs that are initiated for induction of remission are continued as maintenance therapy, if they are effective. This clinical practice is considered standard of care in this guideline and it is assumed that if a drug (excluding corticosteroids and cyclosporine) is started for and is effective for induction of remission or response, it will be continued for maintenance of remission.[...]“

→ Upadacitinib wird im Behandlungsschema noch nicht erwähnt, jedoch der JAK-Inhibitor Tofacitinib (XELJANZ). Eine neue Leitlinie wird voraussichtlich im Dezember 2024 publiziert.

S3-Leitlinie (AWMF-Registriernummer 021.009, Januar 2024, Version 6.2)

Upadacitinib wird in der S3-Leitlinie vom Dezember 2023 neu im Behandlungsschema berücksichtigt (Konsultationsfassung).

Bei der konventionellen Therapie der **unkomplizierten Colitis Ulcerosa** orientiert sich die Wahl der Therapie am Befallsmuster sowie an der klinischen Krankheitsaktivität. Mesalazin (5-Aminosalicylat) (topisch und/oder oral) gehört zur Erstlinientherapie der unkomplizierten Colitis Ulcerosa. Bei fehlender Remissionsinduktion oder bei einem ausgedehnten Befall sollte Mesalazin mit topischen oder gegebenenfalls systemischen Steroiden kombiniert werden. Aufgrund des Nebenwirkungsprofil sollten

(systemische) Steroide nur kurzfristig angewendet werden und nicht zur Remissionserhaltung. Bei einem erneuten Schub sollte eine Dosisescalation mit einer oral/rektal Kombination aus Aminosalicyclaten erfolgen. Kommt es nicht zu einem Ansprechen sollte eine Therapie **JAK-Inhibitoren** (Filgotinib, Tofacitinib, **Upadacitinib**) (Evidenzgrad 2), Mirikizumab (Evidenzgrad 2), Ozanimod (Evidenzgrad 2), Thiopurinen (Azathioprin, Mercaptopurin) (Evidenzgrad 2), TNF-Antikörpern (Adalimumab, Golimumab, Infliximab) (Evidenzgrad 1), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder Vedolizumab (Evidenzgrad 1) eingeleitet werden.

Für **komplizierte Verlaufsformen** der Colitis ulcerosa stehen Thiopurine sowie Biologika, JAK-Inhibitoren und Calcineurin-Inhibitoren zur Verfügung:

Ein akuter Schub wird mit systemischen Steroiden behandelt. Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Krankheitsaktivität, die unzureichend auf die Behandlung mit systemischen Steroiden ansprechen (**steroidrefraktäre CU**) bzw. bei denen Kontraindikationen oder Intoleranzen vorliegen, können mit Calcineurininhibitoren (Ciclosporin, Tacrolimus) (Evidenzgrad 2), **JAK-Inhibitoren** (Filgotinib, Tofacitinib, **Upadacitinib**) (Evidenzgrad 2), Mirikizumab (Evidenzgrad 2), Ozanimod (Evidenzgrad 2), TNF-Antikörpern (Adalimumab, Golimumab, Infliximab) (Evidenzgrad 1) (im Fall von Infliximab vorzugsweise kombiniert mit einem Thiopurin) (Evidenzgrad 2), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder Vedolizumab (Evidenzgrad 2) behandelt werden sollten.

Patienten mit einer **steroidabhängigen Colitis ulcerosa**⁴ sollten mit **JAK-Inhibitoren** (Filgotinib, Tofacitinib, **Upadacitinib**) (Evidenzgrad 2), Mirikizumab (Evidenzgrad 2), Ozanimod (Evidenzgrad 2), Thiopurinen (Azathioprin, 6-Mercaptopurin) (Evidenzgrad 2), TNF-Antikörpern (Adalimumab, Golimumab, Infliximab) (Evidenzgrad 1) (im Fall von Infliximab ggf. kombiniert mit einem Thiopurin) (Evidenzgrad 2), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder mit Vedolizumab (Evidenzgrad 2) behandelt werden.

Bei Patienten, die auf eine Induktionstherapie mit JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib) (Evidenzgrad 2), Mirikizumab (Evidenzgrad 2), Ozanimod (Evidenzgrad 2), TNF α -Antikörpern (Adalimumab, Golimumab, Infliximab) (Evidenzgrad 1) (im Falle von Infliximab ggf. in Kombination mit Azathioprin) (Evidenzgrad 2), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder Vedolizumab (Evidenzgrad 1) ansprechen, sollte eine remissionserhaltende Therapie mit den jeweiligen Substanzen fortgesetzt werden. (Bei einem Calcineurin-Inhibitor sollte umgestellt werden).

Die S3-Leitlinie kann aufgrund der fehlenden Vergleichsstudien keine klare Empfehlung bezüglich der Priorisierung der Substanzen abgeben.

Uptodate (Topic last updated 20.09.2023)

«[...] Choosing subsequent therapy — For most patients who do not respond to initial biologic therapy and who have active inflammation (confirmed by endoscopy) in the absence of infection, we switch to an alternative agent from a different biologic class or a small molecule:

- For patients who do not respond to infliximab infusion despite adequate drug levels, we switch to a biologic agent from a different class (eg, ustekinumab, vedolizumab) or a small molecule (eg, tofacitinib, upadacitinib).
- For patients who do not respond to injectable anti-TNF therapy monotherapy (eg, adalimumab, golimumab), we typically switch to a biologic agent from a different class or a small molecule. However, for nonresponders with severe UC, we may first try switching the injectable anti-TNF agent to infliximab infusion and adding azathioprine (provided that the patient is not at increased risk for thiopurine-related adverse effects [eg, young male patients], and this is discussed separately).[...]

«[...] Two oral JAK inhibitors (tofacitinib and upadacitinib) are approved in the United States for treating adults with moderate to severe UC who have not responded or are intolerant to anti-TNF agent-based therapy. The onset of action of JAK inhibitors varies greatly. For example, some patients have a relatively rapid response (within one week), while for other patients, response may take up to 16 weeks.[...]»

⁴ Steroidabhängige CU= Steroide können im Rahmen einer Remissionsinduktion innerhalb von 3 Monaten nicht unter 10 mg/Tag dosiert werden, ohne dass ein Rezidiv auftritt.

«[...] Upadacitinib was effective for inducing remission in patients with UC who have not responded to biologic therapy.[...]»

«[...] For patients who achieved remission with a JAK inhibitor, we continue long-term therapy at the lowest effective dose to maintain remission.[...]»

«[...] For patients who achieved clinical remission with upadacitinib 45 mg daily, the dose is reduced after eight weeks of therapy to minimize risk of adverse events. For patients who had extensive, severe, or refractory disease prior to achieving clinical remission, the upadacitinib maintenance dose is 30 mg daily; for other patients, the maintenance dose is 15 mg daily.[...]»

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Upadacitinib wurde in den Zulassungsstudien gegenüber Placebo untersucht. Direkt vergleichende Studien gegenüber den Therapiealternativen wie beispielsweise TNF α -Inhibitoren, Integrin-Inhibitor (ENTYVIO), IL-12/IL23-Inhibitor (STELARA), JAK-Inhibitor (XELJANZ) oder den Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor Modulator (ZEPOSIA) liegen dem BAG nicht vor.

Als indirekter Vergleich hat die Zulassungsinhaberin eine Metaanalyse aus 29 Studien eingereicht, welche die Überlegenheit von Upadacitinib in der Erreichung der klinischen Induktionsremission sowie der endoskopischen Verbesserung gegenüber bereits bekannten Therapien bei Colitis Ulcerosa aufzeigen soll:⁵

„[...] Upadacitinib was significantly superior to all other interventions for the induction of clinical remission (infliximab [OR 2.70, 95% CI 1.18–6.20], adalimumab [4.64, 2.47–8.71], golimumab [3.00, 1.32–6.82], vedolizumab [3.56, 1.84–6.91], ustekinumab [2.92, 1.31–6.51], etrolizumab [4.91, 2.59–9.31], tofacitinib [2.84, 1.28–6.31], filgotinib 100 mg [6.15, 2.98–12.72], filgotinib 200 mg [4.49, 2.18–9.24], and ozanimod (2.70, 1.18–6.20), and ranked highest for the induction of clinical remission (SUCRA 0.996).(...) Vedolizumab ranked lowest for both adverse events (SUCRA 0.184) and serious adverse events (0.139), whereas upadacitinib ranked highest for adverse events (0.843) and ozanimod ranked highest for serious adverse events (0.831).[...]»

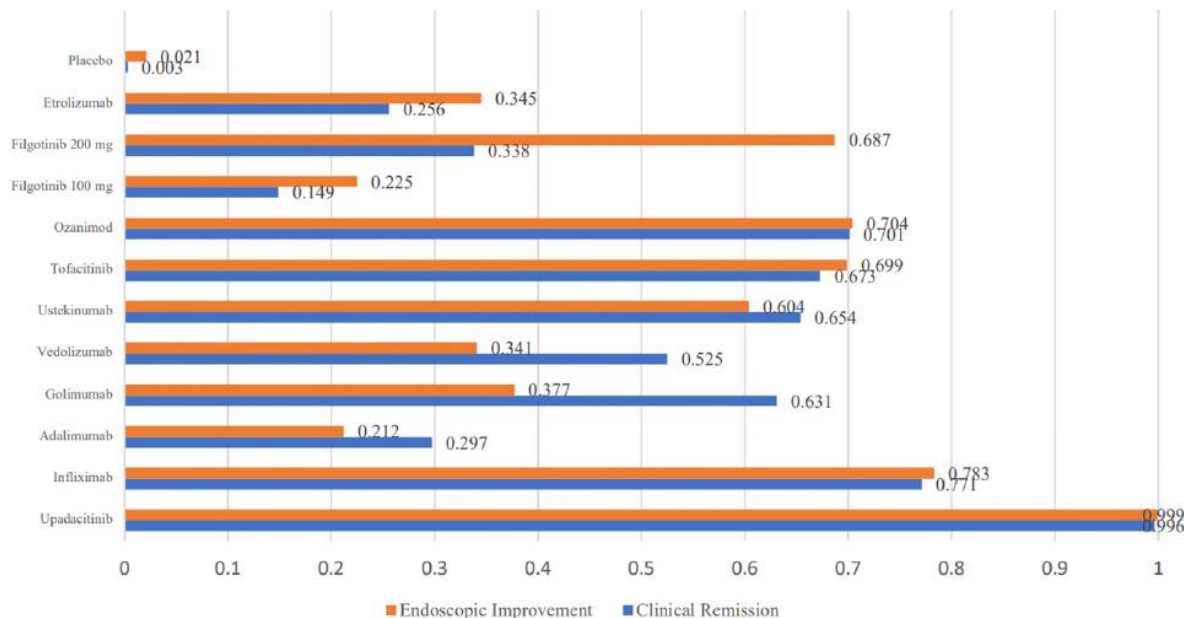


Abbildung 4: SUCRA Werte für das Erreichen einer klinischen Remission und endoskopischer Verbesserung [Key Facts Zulassungsinhaberin]

⁵ Lasa, J.S., et al., Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2022. 7(2): p. 161-170.

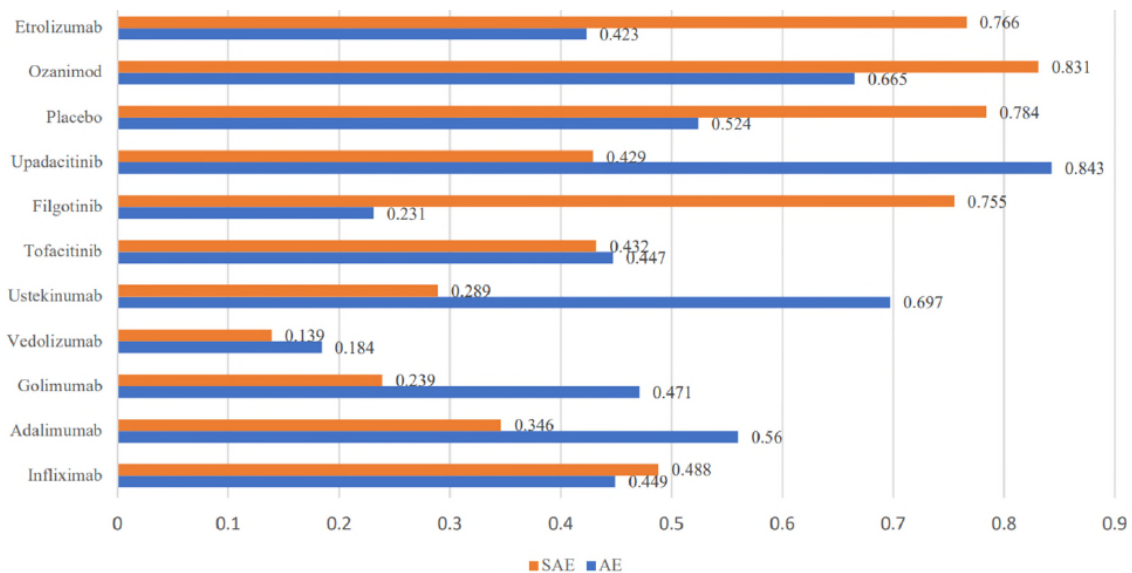


Abbildung 5: SUCRA Werte der Entwicklung von unerwünschten Ereignissen (AE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SAE) [Key Facts ZulassungsinhaberIn]

➔ Aufgrund der unterschiedlichen Studiendesigns in der Erhaltungsphase wurde der Vergleich nur für die Induktionsphase gemacht.

Der CADTH-Report hält folgendes fest: „[...] In addition, 3 published ITCs (*Lasa et al. [2022]*, *Bur et al. [2021]*, and *Li et al. [2022]*) were identified from CADTH’s literature search. Limitations in these studies included concerns of substantial heterogeneity from different sources and insufficient description of the methods used to address and adjust these heterogeneities; the underlying transitivity assumption of the NMA not being upheld; and wide confidence intervals or credible intervals of the effect estimates, meaning that the magnitude of the effects is uncertain.[...]“

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Die 8-wöchigen Induktionsstudien (U-ACHIVE, U-ACCOMPLISH) sowie die 52-wöchige Erhaltungsstudie (U-ACHIVE Maintenance) zeigen eine statistisch signifikant bessere Wirksamkeit von Upadacitinib gegenüber Placebo im primären Endpunkt klinische Remission sowie in den sekundären Endpunkten ($p < 0.0001$). Die am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren Infektionen der oberen Atemwege, erhöhte CPK-Werte im Blut, Akne, Neutropenie, Ausschlag, Herpes Zoster, Hypercholesterinämie, Follikulitis, Herpes Simplex und Influenza.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrößen

Dosierung:

- Induktionstherapie: Die empfohlene orale Induktionsdosis beträgt 45 mg einmal täglich über 8 Wochen.
- Erhaltungstherapie: Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 15 mg einmal täglich. Eine Dosis von 30 mg einmal täglich kann bei Patienten mit hoher Krankheitsaktivität oder Patienten, die eine Induktionsbehandlung über 16 Wochen benötigt haben, oder bei Patienten die auf 15 mg einmal täglich nicht genügend angesprochen haben und kein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre, maligne Erkrankungen oder Thromboembolien aufweisen, erwogen werden.

Die Induktionsdauer kann bei Patienten, welche nach 8 Wochen nicht angesprochen haben und kein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre, maligne Erkrankungen oder Thromboembolien aufweisen, um weitere 8 Wochen verlängert werden. Bei Patienten, welche nach 16 Wochen Induktion nicht angesprochen haben, soll ein Therapieabbruch erfolgen.

Dosisstärken und Packungsgrößen: RINVOQ wird momentan in einer Dosisstärke von 15 mg zu 28 Stück in der SL aufgeführt. Mit der neu beantragten Indikation Colitis Ulcerosa und Morbus Crohn (separate Verfügung) werden gleichzeitig zwei neue Dosisstärken (30 mg, 28 Stk. und 45 mg, 28 Stk.) auf den Markt gebracht.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

EMA⁶

„[...] Ulcerative colitis: RINVOQ is indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis who have had an inadequate response, lost response or were intolerant to either conventional therapy or a biologic agent. [...]“

3.3. Uncertainties and limitations about favorable effects

«[...] Also, although both maintenance doses of Upadacitinib were statistically significantly better than placebo, the proportion of patients achieving mucosal healing and endoscopic remission at week 52 were similar between the two Upadacitinib doses (24.2% and 25.9% in endoscopic remission). Additional information regarding corticosteroid free symptomatic remission and corticosteroid free endoscopic remission confirmed efficacy in both doses. The MAH clarified that patients with high disease burden (severe disease, pancolitis or extra-intestinal manifestations) as well as patients who needed a prolonged induction might benefit from a higher 30 mg maintenance dose. [...]“

2.6.3 Conclusion on the clinical safety

„[...] The overall safety profile observed in patients with ulcerative colitis was generally consistent with that observed in patients with rheumatoid arthritis. Long-term data from the UC studies needs to be submitted post approval. This is particularly important with regards to the risk for malignancy, since patients with UC are at increased risk for malignancy. The long-term extension study M14 533 is included in the RMP with final report in 2026, as well as an observational long-term safety study of upadacitinib use in UC patients. Based on the safety data submitted as part of this application, the CHMP concluded that the safety of upadacitinib 45 mg as induction and 15 mg or 30 mg as maintenance treatment in the ulcerative colitis population is considered acceptable. [...]“

FDA: Assessment Report nicht vorhanden.

⁶ EMA Assessment Report RINVOQ (Procedure No. EMEA/H/C/004760/X/0012/G), 19. Mai 2022

Beurteilung durch ausländische Institute

IQWiG⁷

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
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 eine Unverträglichkeit zeigen	ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab ^c oder Golimumab) oder Vedolizumab oder Ustekinumab	Zusatznutzen nicht belegt
2	Patientinnen und Patienten, die auf ein Biologikum ^d unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	ein Wechsel der Therapie auf Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder einen TNF- α -Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab ^c oder Golimumab), jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n) ^e	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Es wird davon ausgegangen, dass Mirikizumab eine Langzeittherapie darstellt (Induktion und Erhaltung). Somit werden Wirkstoffe, die ausschließlich für eine initiale Reduktion der Krankheitsaktivität gemäß Leitlinie in Erwägung gezogen werden, nicht weiter betrachtet. Kortikosteroide werden grundsätzlich zur Schubtherapie als angemessen angesehen. Die Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten, für die weiterhin eine medikamentöse Therapie infrage kommt, die operative Resektion eine patientenindividuelle Einzelfallentscheidung bei Bedarf darstellt, die nicht den Regelfall abbildet und daher für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zu berücksichtigen ist.</p> <p>c. Sofern Infliximab eingesetzt wird, sollte es ggf. in Kombinationstherapie mit einem Thiopurin eingesetzt werden.</p> <p>d. Der G-BA benennt als Biologikum: TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor.</p> <p>e. Ein Wechsel der Wirkstoffklasse oder ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse ist möglich. Es wird davon ausgegangen, dass eventuell mögliche Dosisanpassungen bereits ausgeschöpft sind. Bei einem primären Therapieversagen auf einen TNF-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.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; TNF: Tumornekrosefaktor</p>			

G-BA⁸

a) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit aufweisen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Vedolizumab oder Ustekinumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit aufweisen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- 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).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

NICE⁹

„[...] Recommendations: Upadacitinib is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating moderately to severely active ulcerative colitis in adults:

when conventional or biological treatment cannot be tolerated, or

- if the condition has not responded well enough or has stopped responding to these treatments, and

⁷ IQWiG Dossierbewertung (A22-91), Version 1.0, Stand 29.11.2022

⁸ G-BA Beschlusstext: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa, vorbehandelt), 16.02.2023

⁹ NICE Technology appraisal guidance: Upadacitinib for treating moderately to severely active ulcerative colitis, 04.01.2023

- if the company provides upadacitinib according to the commercial arrangement.[...]"

„[...] Why the committee made these recommendations

Standard treatments for moderately to severely active ulcerative colitis after conventional treatments are biological treatments (adalimumab, golimumab, infliximab, ustekinumab or vedolizumab) or tofacitinib.

Clinical trial evidence shows that upadacitinib is more effective than placebo for treating moderately to severely active ulcerative colitis. There is no direct evidence comparing upadacitinib with treatments that are offered after conventional treatment. Indirect comparison suggests that upadacitinib is likely to be at least as effective as the treatments it was compared with.[...]"

SMC¹⁰

„[...] Upadacitinib (Rinvoq®) is accepted for use within NHSScotland.

Indication under review: for the treatment of adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis who have had an inadequate response, lost response or were intolerant to either conventional therapy or a biologic agent. Upadacitinib offers an additional treatment choice in the therapeutic class of janus kinase inhibitors.

This advice applies only in the context of an approved NHSScotland Patient Access Scheme (PAS) arrangement delivering the cost-effectiveness results upon which the decision was based, or a PAS/list price that is equivalent or lower.[...]"

NCPE¹¹

«[...] For the treatment of adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis who have had an inadequate response, lost response or were intolerant to either conventional therapy or a biologic agent.

Rapid review outcome: A full HTA is recommended to assess the clinical effectiveness and cost effectiveness of upadacitinib compared with the current standard of care, on the basis of the proposed price relative to currently available therapies.[...]"

HAS¹²

«[...] Avis favorable au remboursement de RINVOQ (upadacitinib) dans le traitement de la RCH active modérée à sévère de l'adulte en cas d'échec (réponse insuffisante, perte de réponse, intolérance ou contre-indication) aux traitements conventionnels (amino-5 salicylés, corticoïdes et immunosuppresseurs) à au moins un anti-TNFα et au vedolizumab. Avis défavorable au remboursement dans les autres situations couvertes par l'indication AMM, c'est-à-dire chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance au traitement conventionnel mais naïf à au moins un anti-TNFα et au vedolizumab.[...]"

«[...] Pas d'impact supplémentaire attendu sur la santé publique.[...]"

«[...] Dans la RCH active modérée à sévère chez des patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance aux traitements conventionnels, compte tenu de l'absence de donnée clinique permettant de situer l'intérêt thérapeutique de l'upadacitinib (RINVOQ) par rapport :

- d'une part aux anti-TNFα (infliximab, adalimumab et golimumab) et au vedolizumab (ENTYVIO),
- d'autre part par rapport à l'ustekinumab (STELARA), au tofacitinib (XELJANZ) et au filgotinib (JY-SELECA),

la Commission considère que l'upadacitinib (RINVOQ) est réservé aux patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance, aux traitements conventionnels, à au moins un anti-TNFα et au vedolizumab.[...]"

Expertengutachten

Es wurden zwei Expertengutachten eingereicht, welche aufgrund der Studienresultate und das für sie gute Sicherheitsprofil die Änderung der Limitierung von RINVOQ empfehlen.

¹⁰ [SMC Health Improvement Scotland](#): Upadacitinib 15 mg, 30 mg, 45 mg prolonged-release tablets (RINVOQ), 09.09.2022

¹¹ [NCPE National Centre of Pharmacoeconomics, Ireland](#): Upadacitinib (RINVOQ). HTA ID: 22047, 17.08.2022

¹² [HAS](#), RINVOQ 15 mg, 30 mg, 45 mg, 04.01.2023

Medizinischer Bedarf

Colitis ulcerosa ist eine lebenslange und chronische Erkrankung. Die Wahl der Behandlung hängt von vielen Faktoren ab wie vom Krankheitsgrad, von der Aktivität des Entzündungsgeschehens, von Risikofaktoren und von der Wirkung von bisherigen Behandlungen. Das Ziel der Behandlung einer Colitis ulcerosa ist die Induktion und der Erhalt der Remission und dabei die Verringerung von Langzeitkomplikationen. Trotz den besseren Behandlungsmöglichkeiten, die seit der Zulassung und Vergütung von diversen Biologika (TNF α -Inhibitoren, Integrin gerichteten Antikörper, IL-12/IL-23 Inhibitor), einem JAK-Inhibitor sowie einem Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor Modulator zur Behandlung eines mittelschwereren bis schweren Behandlungsbildes zur Verfügung stehen, kommt es vor, dass der Therapieerfolg mit diesen Therapien durch deren Verträglichkeit oder deren Wirksamkeit limitiert ist. Mit Tofacitinib (XELJANZ) ist bereits ein JAK-Inhibitor zur Behandlung der Colitis Ulcerosa zugelassen und auf der SL aufgeführt.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Gemäss den S3-Leitlinien und unter Betrachtung der Vorsichtsmassnahmen gemäss Fachinformation sowie unter der Einhaltung der Limitierung stellt Upadacitinib in der Indikation Colitis Ulcerosa eine Behandlungsalternative zu den bisherigen Therapieoptionen dar. Die bereits vorhandene sowie die zur Aufnahme in die SL beantragten neuen Dosisstärken sind zur Initial- oder Erhaltungstherapie gemäss Fachinformation geeignet.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) in der Hauptindikation rheumatoider Arthritis für RINVOQ, 28 Stk., 15 mg:

Präparat (Wirkstoff)	Dosis [mg]	Packg. [Stk.]	FAP [Fr.] (Stand SL 01.08.2024)	Dosis pro Tag [mg]	Dosis pro Jahr [mg]	Anzahl mg pro Packung [mg]	JTK [Fr.]
OLUMIANT (Baricitinib)	4	28	871.24	4	1460	112	11357.236
XELJANZ (Tofacitinib)	5	56	795.02	10	3650	280	10363.654
RINVOQ (Upadacitinib)	15	28	833.13	15	5475	420	10860.445
TQV-Niveau							10860.445
TQV-Preis							833.13

- ohne Innovationszuschlag in der Hauptindikation,
- aufgrund des APV Preises ohne TQV in der neuen Indikation Colitis Ulcerosa für RINVOQ, 28 Stk., 15 mg:
- ohne Innovationszuschlag in der Nebenindikation,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 15. Juli 2024, Preisen aus allen 9 (A, B, D, DK, F, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 0.96/Euro, Fr. 1.12/GBP, Fr. 0.1287/DKK und Fr. 0.0834/SEK. Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise:

	APV (FAP)
Ret Tabletten, 15 mg, 28 Stk.	Fr. 704.35
Ret Tabletten, 30 mg, 28 Stk.	Fr. 1'186.59
Ret Tabletten, 45 mg, 28 Stk.	Fr. 1'658.57

- APV und TQV in der Hauptindikation werden je hälftig gewichtet,
- bezüglich der neuen Dosisstärken wird für RINVOQ, 30 mg, 28 Stk. ein Flatpricing ausgehend von RINVOQ 15 mg, 28 Stk. und für RINVOQ, 45 mg, 28 Stk. wird ein Preiseinschlag von 24% gemäss Richtlinien betreffend Preisrelationen Anhang 5b auf den SL-FAP umgesetzt,
- das BAG gewährt unpräjudiziell für RINVOQ ein einheitliches prävalenzbasiertes Abrechnungsmodell für sämtliche Indikationen, sodass ein gewichteter einheitlicher Abrechnungspreis (EAP) resultiert. Der Abrechnungspreis (EAP) errechnet sich basierend auf der Gewichtung der Prävalenz und Angaben betreffend Therapielinie aller vergüteten Indikationen.
- Der gewichtete Abrechnungspreis ist der für alle in der SL aufgeführten Indikationen durch die Krankenversicherer zu Lasten der OKP vergütete Preis. Dieser Preis dient der effizienten und einfachen Abwicklung ohne Rückerstattung. Die wirtschaftlichen Preise in den jeweiligen Indikationen

bleiben bestehen und sind massgebend für die Berücksichtigung der Preise von RINVOQ in anderen Verfahren.

- Werden für RINVOQ neue Indikationen aufgenommen, werden diese dynamisch in das prävalenzbasierte Abrechnungsmodell integriert. Demzufolge wird ein neuer gewichteter einheitlicher Abrechnungspreis (EAP) berechnet und verfügt.
- zu Preisen von:

	FAP	PP
Ret Tabletten, 15 mg, 28 Stk.	Fr. 765.24	Fr. 848.65
Ret Tabletten, 30 mg, 28 Stk.	Fr. 765.24	Fr. 848.65
Ret Tabletten, 45 mg, 28 Stk.	Fr. 1'744.75	Fr. 1'913.95

- mit einer Limitierung:

„Für alle Indikationen gilt:

Die Therapie bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.

Eine Kostengutsprache hat den entsprechenden Indikationscode (21028.XX) zu enthalten.

Eine Kombination mit einem Biologikum, zielgerichteten synthetischen DMARD oder S1P-Rezeptor-Modulator für die Behandlung der gleichen Indikation wird nicht vergütet. Eine Co-Medikation ist bei Patienten mit mehreren Erkrankungen zu vermeiden, wenn ein geeigneter alternativer Wirkstoff erstattet ist, der die zu behandelnden Indikationen übergreifend abdeckt.

Rheumatoide Arthritis (nur 15 mg Dosisstärke)

Die Verschreibung darf nur durch Fachärzte der Rheumatologie oder rheumatologischen Universitätskliniken/Polikliniken erfolgen.

In Kombination mit Methotrexat oder anderen konventionellen synthetischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (csDMARDs) oder als Monotherapie zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine Behandlung mit einem oder mehreren csDMARD unzureichend angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben.

Folgender Indikationscode ist an die Krankenversicherer zu übermitteln: 21028.01

Psoriasis-Arthritis (nur 15 mg Dosisstärke)

Die Verschreibung darf nur durch Fachärzte der Rheumatologie oder rheumatologischen Universitätskliniken/Polikliniken erfolgen.

Zur Behandlung von Erwachsenen mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben. RINVOQ kann als Monotherapie oder in Kombination mit nicht-biologischen DMARDs angewendet werden.

Folgender Indikationscode ist an die Krankenversicherer zu übermitteln: 21028.02

Ankylosierende Spondylitis (Morbus Bechterew) (nur 15 mg Dosisstärke)

Die Verschreibung darf nur durch Fachärzte der Rheumatologie oder rheumatologische Universitätskliniken/Polikliniken erfolgen.

Zur Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer, aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAID) unzureichend angesprochen haben.

Folgender Indikationscode ist an die Krankenversicherer zu übermitteln: 21028.03

Atopische Dermatitis (nur 15 mg Dosisstärke)

Als Monotherapie oder als Kombinationstherapie mit topischen Kortikoiden zur Behandlung erwachsener Patienten (ab dem 18. Lebensjahr) mit schwerer atopischer Dermatitis (IGA 4 [auf IGA Skala von 0-4] oder SCORAD > 50 oder EASI \geq 21.1), sofern die Patienten auf eine intensivierete Lokalbehandlung mit verschreibungspflichtigen topischen Therapien (topische Kortikoide und/oder Calcineurininhibitoren) und Phototherapie (sofern verfügbar und angezeigt) und auf eine systemische Behandlung mit einem konventionellen Immunsuppressivum (ausgenommen systemische Kortikoide) während mindestens einem Monat unzureichend angesprochen haben oder bei denen diese Therapien kontraindiziert sind oder aufgrund von klinisch relevanten Nebenwirkungen abgebrochen werden mussten.

RINVOQ wird nicht in Kombination mit anderen systemischen Arzneimitteln zur Behandlung der atopischen Dermatitis vergütet.

Falls nach 12 Wochen Behandlung mit RINVOQ kein therapeutischer Erfolg eingetreten ist, d.h. keine IGA Reduktion um ≥ 2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert oder keine $\geq 50\%$ Verbesserung des EASI-Scores (EASI 50) gegenüber dem Ausgangswert oder keine $\geq 50\%$ Verbesserung des SCORAD-Score (SCORAD 50) gegenüber dem Ausgangswert, ist die Behandlung abzubrechen.

Nach 52 Wochen ununterbrochener Therapie der atopischen Dermatitis mit RINVOQ ist eine erneute Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes einzuholen.

Die Diagnosestellung, die Verordnung und die Verlaufskontrolle von RINVOQ in der Indikation atopische Dermatitis darf ausschliesslich durch einen Facharzt für Dermatologie und Venerologie oder Facharzt für Allergologie und klinische Immunologie erfolgen.

Folgender Indikationscode ist an die Krankenversicherer zu übermitteln: 21028.04

Morbus Crohn (15 mg, 30 mg, 45 mg Dosisstärke)

Die Verschreibung kann nur durch Fachärzte der Gastroenterologie oder gastroenterologische Universitätskliniken/Polikliniken erfolgen.

RINVOQ 45 mg einmal täglich, wird zur Induktionstherapie von Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn angewendet, die auf mindestens ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder dieses nicht vertragen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist. Bei Patienten, bei denen bis Woche 24 ((respektive 3 Packungen zu 45 mg, 28 Stk. und 3 Packungen zu 30 mg, 28 Stk.)) kein klinisches Ansprechen gezeigt werden konnte, ist die Behandlung abzubrechen.

RINVOQ einmal täglich 15 mg respektive 30 mg wird zur Erhaltungstherapie nach erfolgreicher Induktionsphase eingesetzt.

Folgender Indikationscode ist an die Krankenversicherer zu übermitteln: 21028.05

Colitis Ulcerosa (15 mg, 30 mg, 45 mg Dosisstärke)

Die Verschreibung kann nur durch Fachärzte der Gastroenterologie oder gastroenterologische Universitätskliniken/Polikliniken erfolgen.

RINVOQ 45 mg einmal täglich, wird zur Induktionstherapie von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa angewendet, die auf mindestens ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder dieses nicht vertragen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist. Bei Patienten, bei denen bis Woche 16 (respektive 4 Packungen zu 45 mg, 28 Stk.) kein klinisches Ansprechen gezeigt werden konnte, ist die Behandlung abzubrechen.

RINVOQ einmal täglich 15 mg respektive 30 mg wird zur Erhaltungstherapie nach erfolgreicher Induktionsphase eingesetzt.

Folgender Indikationscode ist an die Krankenversicherer zu übermitteln: 21028.06.”

- mit folgenden Auflagen:
 - Mit der Auflage eines **Preismodells mit einem einheitlichen Abrechnungspreis (EAP)**: Für die Bestimmung des EAP werden die wirtschaftlichen Preise aller vergüteten Indikationen basierend auf den Prävalenzzahlen gewichtet und so ein EAP eruiert.
 - Werden für RINVOQ neue Indikationen aufgenommen, werden diese dynamisch in das prävalenzbasierte Abrechnungsmodell integriert. Demzufolge wird ein neuer gewichteter einheitlicher Abrechnungspreis berechnet und verfügt.
 - Das BAG gibt Krankenversicherern auf deren Verlangen zwecks Rückerstattung von konkreten Forderungen oder zur Bestimmung der Höhe der Vergütung im Einzelfall (Art. 71a-d KVV) die wirtschaftlichen Preise für RINVOQ in den einzelnen Indikationen sowie den einheitlichen Abrechnungspreis bekannt. Diese Informationen sind auch von der ZulassungsinhaberIn auf Anfrage von Krankenversicherern bekanntzugeben und können zusätzlich auch auf einer gesicherten elektronischen Plattform (z.B. smartmip etc.) publiziert werden.
 - Parteien in anderweitigen Preisfestsetzungsverfahren (Aufnahme in die SL bzw. Änderungen der SL) können vom BAG auf Verlangen ohne vorgängige Anhörung der AbbVie AG soweit erforderlich Einsicht in die Berechnung der Wirtschaftlichkeit aus vorstehender Erwägung in Kapitel 2.3.5

der Verfügung sowie Angaben zum wirtschaftlichen Preis der jeweiligen Indikationen als auch Angaben zum einheitlichen Abrechnungspreis gewährt werden. Diesbezügliche Informationen über Arzneimittel anderer Zulassungsinhaberinnen sind vertraulich zu behandeln. Für Zuwiderhandlungen anderer Zulassungsinhaberinnen übernimmt das BAG keinerlei Haftung.