



(21028) RINVOQ, AbbVie AG

Änderung/Erweiterung der Limitierung von RINVOQ (Morbus Crohn) 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 rheumatoide 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:

- „**Morbus Crohn**

RINVOQ wird zur Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn angewendet, die auf mindestens ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.”

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkstoffklasse

Upadacitinib ist ein oraler selektiver und reversibler Janus Kinase (JAK)-Inhibitor. Upadacitinib inhibiert

JAK1 stärker als JAK2 oder JAK3.

Wirkungsmechanismus

Januskinasen (JAKs) sind wichtige intrazelluläre Enzyme, die Signale von Zytokinen oder Wachstumsfaktoren weiterleiten, die an einer Vielzahl von zellulären Prozessen, wie Entzündungsantworten, Hämatopoiese 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.

Standard of Care

Morbus Crohn ist eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung, die meist schubartig verläuft. Der Morbus Crohn ist gekennzeichnet durch ein heterogenes Bild diverser Phänotypen. Das Befallsmuster und das Ausmass des Befalls variieren stark. Prinzipiell können alle Abschnitte des Gastrointestinaltrakts in unterschiedlicher Kombination befallen sein. Am häufigsten ist der Morbus Crohn im letzten Teil des Dünndarms lokalisiert. Typische Symptome sind Bauchschmerzen und starke Durchfälle. Medikamentöse und chirurgische Maßnahmen zielen auf die Kontrolle der entzündlichen Aktivität ab; keine der Maßnahmen induziert eine Heilung. Eine eindeutige Trennung zwischen remissionsinduzierender und remissionserhaltender Therapie ist heute in vielen Situationen nicht mehr gegeben, da viele Therapeutika in beiden Situationen eingesetzt werden können.

Therapie akuter Schub, hohe Krankheitsaktivität:

- systemische oder lokale Kortikosteroide je nach Befallsmuster (von einer langfristigen Kortisontherapie wird aufgrund der Nebenwirkungen abgeraten)
- Mesalazin

Remissionsindizierende und remissionserhaltende Therapie bei ausgedehntem Befall des Dünndarmes oder des oberen Gastrointestinaltraktes:

- initial mit systemischen Kortikosteroiden
- Immunmodulatoren wie Thiopurine und Methotrexat
- Biologika wie TNF α -Inhibitoren (Infliximab, Adalimumab und Certolizumab*) Interleukin 12/23 Antikörper (Ustekinumab) und α 4 β 7-Integrin Antagonisten (Vedolizumab) werden bei schweren Krankheitsschüben gegeben oder als Langzeitbehandlung anstelle oder zusammen mit Immunmodulatoren wie Thiopurine oder Methotrexat.

* wird in der Schweiz bei mittelschwer bis schwerem aktivem Morbus Crohn nicht vergütet (nicht abschliessend)

Studienlage

Die Wirksamkeit und Sicherheit von RINVOQ in der Indikation Morbus Crohn wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, placebokontrollierten Phase-III Induktionsstudien (U-EXCEL und U-EXCEED) über 12 Wochen untersucht. Bei Patienten, die in den Induktionsstudien ein Ansprechen zeigten, wurden in der randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, placebokontrollierten Phase-III Erhaltungsstudie (U-EXCEED) eingeschlossen, in der die Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit über 52 Wochen beurteilt wurde.

Definition der wichtigsten Endpunkte:

CDAI	<p>Crohn's Disease Activity Index: Ist ein Werkzeug um verschiedene Symptome eines Patienten mit Morbus Crohn quantitativ zu bewerten, um die Krankheitsaktivität zu bestimmen.</p> <ul style="list-style-type: none">• 0-149 Punkte: Asymptomatische Remission• 150-220 Punkte: Mild bis mässig aktiver Morbus Crohn• 221-450 Punkte: Mässig bis stark aktiver Morbus Crohn• 451-1100 Punkte: Stark aktive bis fulminante Krankheit
CDAI Remission	CDAI < 150

SF/AP klinische Remission	Anteil Patienten mit einer durchschnittlichen täglich Stuhlfrequenz (SF) ≤ 2.8 und nicht schlechter als der Ausgangswert und durchschnittlicher täglicher Bauchschmerzwert (APS) von ≤ 1 und nicht schlechter aus der Ausgangswert
CDAI klinisches Ansprechen	Anteil Patienten mit einer Reduktion des CDAI ≥ 100 Punkte zum Ausgangswert

Studie 1 – Loftus, E.V., Jr., et al., Upadacitinib Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. N Engl J Med, 2023. 388(21): p. 1966-1980. (U-EXCEL und U-EXCEED)

Zwei multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Phase 3 Induktionsstudien (U-EXCEL und U-EXCEED), die die Wirksamkeit und Sicherheit von Upadacitinib in Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn untersuchte.

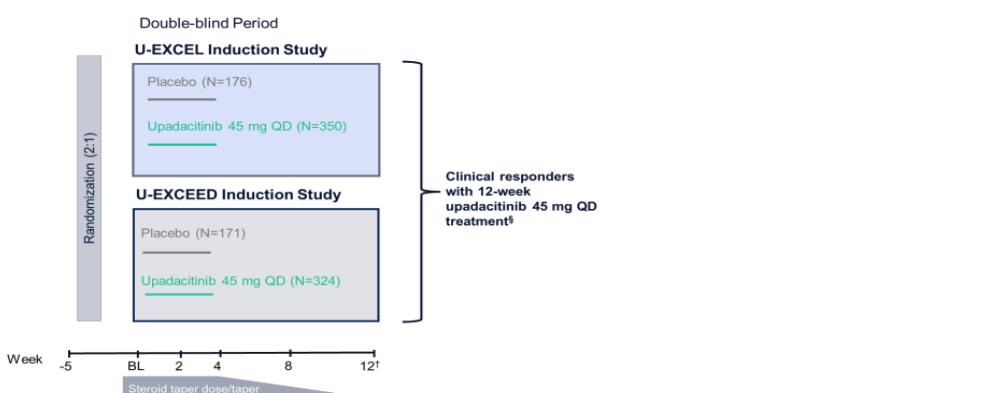
Relevante Einschlusskriterien:

- Patienten im Alter von 18 bis 75 Jahren.
- Patienten mit mässig bis schwer aktivem Morbus Crohn (diagnostiziert mindestens 3 Monate vor Studienbeginn) anhand der durchschnittlichen täglichen Stuhlfrequenz (≥ 4) oder durchschnittlichen täglichen Bauchschmerzwert (≥ 2) bei Behandlungsbeginn.
- Endoskopischer Nachweis einer Schleimhautentzündung dokumentiert durch den Simple Endoscopic Score für Morbus Crohn (SES-CD ≥ 6 , bzw. ≥ 4 bei isolierter Ileuserkrankung)
- U-EXCEL: Unzureichendes Ansprechen oder Unverträglichkeit gegenüber einer konventionellen oder biologischen Therapie
- U-EXCEED: Unzureichendes Ansprechen oder Unverträglichkeit gegenüber einer biologischen Therapie mit Infliximab, Adalimumab, Certolizumab Pegol, Vedolizumab und Ustekinumab (with previous biofailure)

Relevante Ausschlusskriterien:

- Patienten mit aktiver Colitis Ulcerosa oder Colitis Indeterminata
- Patienten, die keine stabilen Dosen von CD-bezogenen Antibiotika, oralen Aminosalicylaten, Kortikosteroiden oder Methotrexat (MTX) erhalten.
- Patienten mit derzeit bekannten Komplikationen des Morbus Crohn (z.B. symptomatische Darmverengungen) oder jede andere Manifestation, die eine Operation während der Teilnahme an der Studie erforderlich machen könnte.
- Patienten, mit Stoma oder ileoanaler Pouch
- Patienten, bei denen Erkrankungen diagnostiziert wurden, die die Arzneimittelabsorption beeinträchtigen könnten, einschliesslich, aber nicht beschränkt auf Kurzdarm oder Kurzdarmsyndrom

Studiendesign:



The primary analysis population (Intention to Treat) consisted of randomized patients in the double-blind placebo-controlled 12-week Induction study periods (U-EXCEL and U-EXCEED) and 52-week U-ENDURE Maintenance period.

§ Patients who achieved SF/APS clinical response at week 12 ($\geq 30\%$ decrease in average daily very soft or liquid SF and/or in average daily APS and both not greater than baseline) with 12 weeks of upadacitinib 45 mg QD induction treatment were eligible to enter U-ENDURE Maintenance.

Die Patienten wurden in den Induktionsstudien im Verhältnis 2:1 auf 45mg Upadacitinib oder Placebo randomisiert.

In U-Excel wurden 526 Patienten und in U-EXCEED wurden 495 Patienten eingeschlossen.

Upadacitinib (45 mg) oder Placebo wurde einmal täglich als Filmtablette für 12 Wochen verabreicht.

Die Randomisierung wurde nach den folgenden Punkten stratifiziert:

- Glukokortikoidgebrauch (ja oder nein),
- Schweregrad der endoskopischen Erkrankung (SES-CD von <15 oder ≥15)
- Anzahl der fehlgeschlagenen Biologika-Therapien (0, 1 oder >1 für U-EXCEL und 1 oder >1 für U-EXCEED).

	U-EXCEL		U-EXCEED	
	Placebo (n=176)	Upadacitinib (n=350)	Placebo (n=171)	Upadacitinib (n=324)
Vorhergehendes Versagen auf eine Therapie mit einem Biologikum				
Ja	78 (44.3)	161 (46.0)		
Nein	98 (55.7)	189 (54.0)		
Anzahl an vorherigen Therapieversagen mit einem Biologikum				
1	28/78 (35.9)	58/161 (36.0)	68/171 (38.9)	126/324 (38.9)
2	24/78 (30.8)	52/161 (32.3)	55/171 (32.2)	92/324 (28.4)
≥3	26/78 (33.3)	51/161 (31.7)	48/171 (28.1)	106/324 (32.7)

U-EXCEL: Im Placebo-Arm brachen 11.9% die Studie ab gegenüber 6.3% im Upadacitinib-Arm. Der häufigste Grund, welcher zum Studienabbruch führte, waren in allen Studienarmen unerwünschte Ereignisse.

U-EXCEED: Im Placebo-Arm brachen 12.9% die Studie ab gegenüber 10.2% im Upadacitinib-Arm. Der häufigste Grund, welcher zum Studienabbruch führte, waren in allen Studienarmen unerwünschte Ereignisse.

Die Co-primären Endpunkte mussten statistische Signifikanz erfüllen, damit die sekundären Endpunkte gemäss vordefinierter Hierarchie getestet wurden.

Die Co-primären Endpunkte waren (jeweils in Woche 12):

- CDAI¹ (definiert mit weniger als 150 CDAI) (als primärer Endpunkt im US-Protokoll definiert),
- Stuhlfrequenz und Bauchschermerz Wert (definiert mit durchschnittlicher täglicher Häufigkeit von flüssigem oder sehr weichem Stuhl von 2.8 oder weniger sowie als durchschnittlicher täglicher Bauchschermerz Wert von 1 oder weniger, wobei beide Werte nicht schlechter sein dürfen als der Ausgangswert) (als primärer Endpunkt im EMA/EU-Protokoll definiert)
- endoskopischer Endpunkt SES-CD (definiert als eine Verringerung des SES-CD um mehr als 50 % gegenüber dem Ausgangswert oder bei isolierter Ilealerkrankung und einem SES-CD von 4 mindestens eine Verringerung um 2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert)

Resultate:

In der U-EXCEL-Studie erreichten 49.5% der Patienten, die 45 mg Upadacitinib erhielten den primären Endpunkt der klinischen CDAI-Remission in Woche 12 und 29.1% in der Placebogruppe ($P<0,001$)

50.7% in der Upadacitinib Gruppe erreichte den Co-primären Endpunkt SF/APS klinische Remission in Woche 12 (50,7%) gegenüber 22,2% in der Placebogruppe; (adjusted treatment difference [95% CI] 28,7% [20,9-36,4]) und endoskopisches Ansprechen (45,5% versus 13,1%; 33,0% [26,2-39,9]), $P<0,001$ für beide Endpunkte.

¹ Crohn's Disease Activity Index

In der U-EXCEED -Studie erreichten 38.9% der Patienten, die 45 mg Upadacitinib erhielten den primären Endpunkt der klinischen CDAI-Remission in Woche 12 und 21.1% in der Placebogruppe ($P<0,001$).

39.8% der Patienten, in der Upadacitinib Gruppe die Co-primären Endpunkte SF/APS klinische Remission in der Woche 12 gegenüber 14.0% in der Placebogruppe; (25,9 % [18,7-33,1]) und endoskopisches Ansprechen (34.6% versus 3.5%; 31,2% [25,5-37,0]), $P<0,001$ für beide Endpunkte.

Sekundäre Endpunkte waren:

- klinisches Ansprechen gemessen am CR²-100 in Woche 2 und Woche 12
- die endoskopische Remission
- steroidfreie klinische Remission gemessen am CDAI
- die Änderung des FACIT-F³ Total Score, die Änderung des IBDQ⁴ Total Score von Baseline,
- Häufigkeit von CD-bedingten Krankenhausaufenthalten
- die Resolution von EIM⁵.
- In Woche 4 wurde die klinische Remission gemessen am CDAI als sekundärer Endpunkt gemessen.

Resultate der sekundären Endpunkte sind in folgender Tabelle zusammengefasst.

Table 2. Primary and Key Secondary End Points under Multiplicity Control for Upadacitinib as Induction Therapy, According to FDA Requirements. ^a						
End Point	U-EXCEL Induction Trial (12 wk)			U-EXCEED Induction Trial (12 wk)		
	Placebo (N=176)	Upadacitinib, 45 mg (N=350)	Adjusted Difference; P Value†	Placebo (N=171)	Upadacitinib, 45 mg (N=324)	Adjusted Difference; P Value‡
Ranked secondary end points						
SF-APS clinical remission at wk 12 — % (95% CI)¶	22.2 (16.0 to 28.3)	50.7 (45.5 to 56.0)	28.7 (20.9 to 36.4); $P<0.001$	14.0 (8.8 to 19.2)	39.8 (34.5 to 45.1)	25.9 (18.7 to 33.1); $P<0.001$
Endoscopic remission at wk 12 — % (95% CI)¶	7.4 (3.5 to 11.3)	28.9 (24.2 to 33.7)	21.8 (15.8 to 27.8); $P<0.001$	2.3 (0.1 to 4.6)	19.1 (14.9 to 23.4)	16.8 (12.0 to 21.6); $P<0.001$
Glucocorticoid-free CDAI clinical remission at wk 12**						
No. of patients evaluated	174	126	—	60	108	—
Percent (95% CI)	15.7 (6.8 to 24.7)	42.9 (34.2 to 51.5)	27.7 (15.7 to 39.8); $P<0.001$	11.7 (3.5 to 19.8)	34.3 (25.3 to 43.2)	22.5 (11.1 to 34.0); $P<0.001$
Change from baseline to wk 12 in FACIT-F score††						
No. of patients evaluated	133	304	—	129	278	—
Least-squares mean change (95% CI)	5.0 (3.2 to 6.8)	11.3 (10.0 to 12.5)	6.3 (4.2 to 8.3); $P<0.001$	3.9 (2.0 to 5.8)	11.4 (10.1 to 12.8)	7.5 (5.2 to 9.8); $P<0.001$
Change from baseline to wk 12 in IBDQ total score‡‡						
No. of patients evaluated	134	304	—	130	280	—
Least-squares mean change (95% CI)	24.4 (19.0 to 29.8)	46.3 (42.5 to 50.0)	21.8 (15.6 to 28.1); $P<0.001$	21.6 (15.7 to 27.6)	46.0 (41.7 to 50.2)	24.3 (17.2 to 31.5); $P<0.001$
Clinical response — % (95% CI)§§						
At wk 2	20.4 (14.4 to 26.5)	32.2 (27.3 to 37.1)	11.7 (4.2 to 19.2); $P=0.002$	12.4 (7.4 to 17.4)	33.2 (28.0 to 38.3)	20.7 (13.7 to 27.8); $P<0.001$
At wk 12	37.3 (30.1 to 44.5)	56.6 (51.4 to 61.8)	19.8 (11.3 to 28.4); $P<0.001$	27.5 (20.8 to 34.2)	50.5 (45.1 to 56.0)	22.8 (14.4 to 31.2); $P<0.001$
CDAI clinical remission at wk 4 — % (95% CI)‡	26.7 (20.2 to 33.3)	37.1 (32.1 to 42.2)	10.8 (2.9 to 18.6); $P=0.007$	17.7 (11.9 to 23.4)	29.6 (24.7 to 34.6)	12.1 (4.7 to 19.5); $P=0.001$
Occurrence of hospitalization due to Crohn's disease — % (95% CI)¶¶	5.1 (1.9 to 8.4)	3.7 (1.7 to 5.7)	-1.4 (-5.2 to 2.4); NS	8.8 (4.5 to 13.0)	6.2 (3.6 to 8.8)	-2.6 (-7.6 to 2.4); NS
Resolution of EIMs at wk 12						
No. of patients evaluated	78	151	—	60	131	—
Percent (95% CI)	20.9 (11.8 to 30.1)	28.5 (21.3 to 35.7)	9.0 (-1.9 to 19.9); NS	21.7 (11.2 to 32.1)	32.8 (24.8 to 40.9)	11.5 (-1.5 to 24.4); NS

² CR=Clinical Response

³ FACIT-F=Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue

⁴ IBDQ=Inflammatory Bowel Disease Questionnaire

⁵ EIM=extraintestinal manifestations

- * Results for categorical end points (except the occurrence of hospitalization due to Crohn's disease) are based on nonresponse imputation incorporating multiple imputation to handle missing data owing to the coronavirus disease 2019 (Covid-19) pandemic. Results for continuous end points are based on a mixed-effects repeated-measures model. CI denotes confidence interval, EIMs extraintestinal manifestations, FDA Food and Drug Administration, and NS not significant.
- † Point estimates and 95% confidence intervals for between-group differences (45-mg upadacitinib group minus placebo group) are based on the Cochran-Mantel-Haenszel model for categorical end points and a mixed-effect repeated-measures model for continuous end points. Differences in categorical end points are shown in percentage points.
- ‡ CDAI clinical remission was defined as a CDAI score of less than 150.
- § An endoscopic response was defined as a decrease in the SES-CD of more than 50% from baseline of the induction trial (or for patients with an SES-CD of 4 at baseline, a decrease of ≥ 2 points from baseline).
- ¶ Clinical remission in terms of stool frequency and abdominal pain score (SF-APS clinical remission) was defined as an average daily frequency of very soft or liquid stools of 2.8 or less and an average daily abdominal pain score of 1.0 or less, with both not greater than baseline.
- || Endoscopic remission was defined as an SES-CD of 4 or less, a decrease of at least 2 points from baseline, and no subscore of more than 1 in any individual variable.
- ** Glucocorticoid-free CDAI clinical remission was defined as discontinuation of glucocorticoids for Crohn's disease and CDAI clinical remission at week 12 in patients receiving glucocorticoids at baseline.
- †† The responses to the 13 items on the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACT-F) questionnaire are each measured on a 4-point scale. Total scores range from 0 to 52, with higher scores indicating less fatigue.
- ‡‡ The Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) scale contains four component subscales: bowel symptoms, systemic symptoms, emotional function, and social function. Total scores range from 32 to 224, with higher scores indicating better health-related quality of life.
- §§ A clinical response was defined as a decrease of at least 100 points in the CDAI score from baseline.
- ¶¶ For the occurrence of Crohn's disease-related hospitalization, normal approximation to binomial distribution was used.

Alle vorspezifizierten, sekundären Endpunkte, ausser die Häufigkeit von CD-bedingten Krankenhausaufenthalten sowie die Resolution von EIM, wurden in beiden Studien signifikant erreicht.

Studie 2 - Loftus, E.V., Jr., et al., Upadacitinib Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. N Engl J Med, 2023; 388(21): p. 1966-1980. (U-ENDURE)

Eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo kontrollierte Erhaltungsstudie (U-ENDURE) zur Wirksamkeit und Sicherheit von Upadacitinib bei Patienten mit Morbus Crohn, die die Studien U-EXCEL oder U-EXCEED abgeschlossen haben.

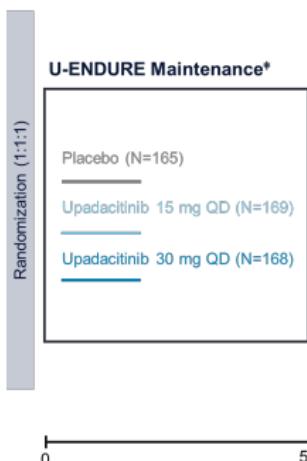
Relevante Einschlusskriterien:

- Patienten im Alter von 18 bis 75 Jahren.
- Patienten, welche die Studien U-EXCEED und U-EXCEL abgeschlossen und ein klinisches Ansprechen erreicht haben (definiert als: als ≥ 30 -prozentige Abnahme der mittleren Stuhlhäufigkeit der täglichen Werte und nicht schlechter sind als der Ausgangswert der Induktionsstudie oder als ≥ 30 -prozentige Abnahme der mittleren täglichen Bauchschmerzwerte und nicht schlechter sind als der Ausgangswert der Induktionsstudie)

Relevante Ausschlusskriterien:

- Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Upadacitinib oder die Hilfsstoffe eines der Studienmedikamente oder Patienten, welche unerwünschte Ereignisse (AE) während der Studien U-EXCEED und U-EXCEL hatten.
- Patienten mit hochgradiger Kolon-Dysplasie oder Malignität, die bei der Endoskopie bei der Abschlussuntersuchung der Studien U-EXCEED und U-EXCEL hatten.
- Aktive oder chronisch wiederkehrende Infektionen, die den Teilnehmer nach Einschätzung des Prüfarztes als ungeeignet für die Studie erscheinen lassen.

Studiendesign:



Die Patienten wurden in U-ENDURE auf 1:1:1 auf 15mg Upadacitinib (n=169), auf 30 mg Upadacitinib (n=168) oder Placebo (n=165) randomisiert.

Upadacitinib (15 mg oder 30mg) oder Placebo wurde einmal täglich als Filmtablette für 52 Wochen verabreicht.

Die Randomisierung wurde nach den folgenden Punkten stratifiziert:

- Status des vorherigen Versagens der Biologika-Therapie (ja oder nein)
- Status der klinischen Remission in Bezug auf Stuhlfrequenz und Bauchschmerz-Score (ja oder nein)
- Status des endoskopischen Ansprechens (ja oder nein) am Ende der Induktionsbehandlung

Im Placebo-Arm brachen 10.9% die Studie ab gegenüber 13.6% im Upadacitinib 15 mg Arm und 11.9% im Upadacitinib 30mg Arm. Der häufigste Grund, welcher zum Studienabbruch führte, waren in allen Studienarmen unerwünschte Ereignisse.

- Die Co-primären Endpunkte mussten statistische Signifikanz erfüllen, damit die sekundären Endpunkte gemäss vordefinierter Hierarchie getestet wurden.

Die Co-primären Endpunkte waren (jeweils in Woche 52):

- CDAI (definiert mit weniger als 150 CDAI) (als primärer Endpunkt im US-Protokoll definiert),
- Stuhlfrequenz und Bauchschmerzwert (definiert mit durchschnittlicher täglicher Häufigkeit von flüssigem oder sehr weichem Stuhl von 2.8 oder weniger sowie als durch-schnittlicher täglicher Bauchschmerzwert von 1 oder weniger, wobei beide Werte nicht schlechter sein dürfen als der Ausgangswert) (als primärer Endpunkt im EMA/EU-Protokoll definiert)
- endoskopischer Endpunkt SES-CD (definiert als eine Verringerung des SES-CD um mehr als 50 % gegenüber dem Ausgangswert oder bei isolierter Ilealerkrankung und einem SES-CD von 4 mindestens eine Verringerung um 2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert)

Resultate:

In Woche 52 erreichten 37.3% der Patienten, die 15 mg Upadacitinib erhielten den primären Endpunkt der klinischen CDAI-Remission, 47.6% in der Upadacitinib 30mg und 15.1% in der Placebogruppe ($P<0,001$).

35.5% der Patienten, in der Upadacitinib 15mg Gruppe, 46.4% in der Upadacitinib 30mg Gruppe die Co-primären Endpunkte SF/APS klinische Remission gegenüber 14.4% in der Placebogruppe; und endoskopisches Ansprechen (Upadacitinib 15mg 27.6%, Upadacitinib 30mg 40.1% versus 7.3%; $P<0,001$ für beide Vergleiche.

Sekundäre Endpunkte waren:

- klinisches Ansprechen gemessen am CR-100 in Woche 2 und Woche 12
- die endoskopische Remission
- steroidfreie klinische Remission gemessen am CDAI
- die Änderung des FACIT-F Total Score, die Änderung des IBDQ Total Score von Baseline,
- Häufigkeit von CD-bedingten Krankenhausaufenthalten
- die Resolution von EIM.

Resultate sind in der Tabelle zusammengefasst:

End Point, Wk 52	Placebo (N=165)	Upadacitinib, 15 mg (N=169)	Adjusted Difference vs. Placebo; P Value†	Upadacitinib, 30 mg (N=168)	Adjusted Difference vs. Placebo; P Value†
Ranked secondary end points¶					
SF-APS clinical remission — % (95% CI)§	14.4 (9.0 to 19.8)	35.5 (28.3 to 42.7)	21.9 (13.7 to 30.0); $P<0.001$	46.4 (38.9 to 54.0)	31.8 (23.2 to 40.3); $P<0.001$
Clinical response — % (95% CI)**	15.2 (9.7 to 20.6)	41.4 (34.0 to 48.8)	27.1 (18.3 to 35.8); $P<0.001$	51.2 (43.6 to 58.7)	36.4 (27.5 to 45.2); $P<0.001$
Endoscopic remission — % (95% CI)††	5.5 (2.0 to 9.0)	19.1 (13.1 to 25.0)	14.4 (7.7 to 21.0); $P<0.001$	28.6 (21.8 to 35.5)	23.6 (16.1 to 31.0); $P<0.001$
Glucocorticoid-free CDAI clinical re- mission among all patients — % (95% CI)‡‡	14.5 (9.1 to 19.9)	36.7 (29.4 to 44.0)	23.8 (15.5 to 32.1); $P<0.001$	46.4 (38.9 to 54.0)	32.2 (23.4 to 40.9); $P<0.001$
Deep remission — % (95% CI)§§	3.7 (0.8 to 6.5)	14.8 (9.5 to 20.2)	12.2 (6.3 to 18.1); $P<0.001$	23.2 (16.8 to 29.6)	19.8 (13.0 to 26.6); $P<0.001$

Maintenance of CDAI clinical remission¶	94	101	—	92	—
No. of patients evaluated	94	101	—	92	—
Percent (95% CI)	21.2 (12.9 to 29.5)	49.5 (39.8 to 59.3)	31.6 (19.6 to 43.6); P<0.001	65.2 (55.5 to 74.9)	43.4 (31.4 to 55.5); P<0.001
Glucocorticoid-free CDAI clinical remission among patients receiving glucocorticoids at baseline					
No. of patients evaluated	61	63	—	63	—
Percent (95% CI)	4.9 (0.0 to 10.3)	39.7 (27.6 to 51.8)	35.4 (23.3 to 47.5); P<0.001	39.7 (27.6 to 51.8)	32.3 (20.1 to 44.5); P<0.001
Change from induction baseline in IBDQ total score					
No. of patients evaluated	41	78	—	94	—
Least-squares mean change (95% CI)	46.4 (38.5 to 54.3)	59.3 (52.9 to 65.6)	12.9 (4.3 to 21.4); P=0.003	64.5 (58.3 to 70.7)	18.1 (9.8 to 26.4); P<0.001
Change from induction baseline in FACIT-F score					
No. of patients evaluated	40	78	—	94	—
Least-squares mean change (95% CI)	12.0 (9.4 to 14.7)	14.3 (12.2 to 16.4)	2.3 (-0.6 to 5.2); NS	16.1 (14.1 to 18.1)	4.1 (1.3 to 6.9); P=0.004
Occurrence of hospitalization due to Crohn's disease — % (95% CI)	12.0 (4.6 to 19.4)	11.2 (5.1 to 17.3)	-0.8 (-10.4 to 8.8); NS	7.8 (3.0 to 12.7)	-4.2 (-13.1 to 4.7); NS
Resolution of EIMs at wk 52 in patients with EIMs at baseline					
No. of patients evaluated	66	61	—	73	—
Percent (95% CI)	15.2 (6.5 to 23.8)	24.6 (13.8 to 35.4)	9.6 (-3.4 to 22.6); NS	35.6 (24.6 to 46.6)	22.0 (9.3 to 34.8); P<0.001

* Results for categorical end points (except the occurrence of hospitalization due to Crohn's disease) are based on nonresponse imputation incorporating multiple imputation to handle missing data owing to the Covid-19 pandemic. Results for continuous end points are based on a mixed-effects repeated-measures model.

† Point estimates and 95% confidence intervals for between-group difference (15-mg or 30-mg upadacitinib group minus placebo group) are based on the Cochran–Mantel–Haenszel model for categorical end points and a mixed-effects repeated-measures model for continuous end points. Differences in categorical end points are shown in percentage points.

‡ CDAI clinical remission was defined as a CDAI score of less than 150.

§ An endoscopic response was defined as a decrease in the SES-CD of more than 50% from baseline of the induction trial (or for patients with an SES-CD of 4 at baseline of the induction trial, a decrease of at least 2 points from baseline of the induction trial).

¶ Significance-ranked secondary end points were determined with the use of the hierarchical testing and Holm procedure outlined in the graphical plan provided in Section 4 in the Supplementary Appendix.

|| SF-APS clinical remission was defined as an average daily frequency of very soft or liquid stools of 2.8 or less and an average daily abdominal pain score of 1.0 or less, with both not greater than baseline.

** A clinical response was defined as a decrease of at least 100 points in the CDAI score from baseline.

†† Endoscopic remission was defined as an SES-CD of 4 or less, a decrease of at least 2 points from baseline, and no subscore of more than 1 in any individual variable.

‡‡ This end point was defined as no glucocorticoid use for at least 90 days before the trial visit and CDAI clinical remission at week 52 among all the patients.

§§ Deep remission was defined as both CDAI clinical remission and endoscopic remission.

¶¶ This end point was defined as CDAI clinical remission at week 52 of maintenance in patients who were in CDAI clinical remission at week 0 of maintenance (also end of induction).

||| This end point was defined as having CDAI clinical remission at week 52 and remaining glucocorticoid-free for at least 90 days, among patients receiving glucocorticoids at baseline.

Alle vorspezifizierten, sekundären Endpunkte, ausser die Häufigkeit von CD-bedingten Krankenhaus-aufenthalten bei den 30mg Upadacitinib sowie die Resolution von EIM bei den 15mg Upadacitinib, wurden signifikant erreicht.

Sicherheit / Verträglichkeit

Zusammenfassung aus den Studien:

Bei den Patienten, die 45 mg Upadacitinib erhielten, waren die häufigsten unerwünschten Ereignisse ($\geq 5\%$ der Patienten) Akne (6,9%) und Anämie (6,3%) in U-EXCEL und Nasopharyngitis (7,1%), Kopfschmerzen (6,2%), Verschlümmung von Morbus Crohn (5,9%), und Infektionen der oberen Atemwege (5,2 %) in U-EXCEED.

Schwerwiegende Infektionen traten in 1,1 % der Patienten, die Upadacitinib in U-EXCEL und 2,8 % der Patienten, die Upadacitinib in U-EXCEED erhielten, verglichen zu 1,7 % und 1,8 % der Patienten, die in den jeweiligen Studien, die Placebo erhielten.

Schwerwiegenden Infektionen in allen Studiengruppen waren Magen-Darm-Infektionen, wie z. B. Analabszesse. Opportunistische Infektionen wurden bei 0,6 % der Upadacitinib-Gruppe in U-EXCEED (Pneumocystis jirovecii-Pneumonie und Zytomegalievirus-Infektion), keine opportunistische Infektion traten in U-EXCEL auf.

Fachinformation – Stand Oktober 2023

Morbus Crohn

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die in den placebokontrollierten klinischen Studien zur Induktions- und Erhaltungstherapie bei Morbus Crohn (MC) bei $\geq 3\%$ der mit RINVOQ 45 mg, 30 mg oder 15 mg behandelten Patienten auftraten, waren Infektionen der oberen Atemwege, Fieber, erhöhte CPK-Werte im Blut, Anämie, Kopfschmerzen, Akne, Herpes zoster, Pneumonie, Bronchitis, Anstieg der Aspartattransaminase, Fatigue, Anstieg der Alanintransaminase, Herpes simplex und Influenza.

RINVOQ wurde bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC in drei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Phase-III-Studien (CD-1, CD-2 und CD-3, siehe klinische Wirksamkeit) mit insgesamt 833 Patienten (entsprechend 1203 Patientenjahren) untersucht, von denen insgesamt 536 Patienten mindestens ein Jahr lang behandelt wurden.

In den Induktionsstudien (CD-1 und CD-2) erhielten 674 Patienten während der placebokontrollierten Phase mindestens eine Dosis RINVOQ 45 mg, 592 über mindestens 12 Wochen; 142 Patienten erhielten in der Fortsetzungsphase mindestens eine Dosis RINVOQ 30 mg.

In der Erhaltungsstudie CD-3 erhielten 221 Patienten mindestens eine Dosis RINVOQ 15 mg, 89 über mindestens ein Jahr, und 229 Patienten mindestens eine Dosis RINVOQ 30 mg, 107 wurden mindestens ein Jahr behandelt.

Insgesamt war das beobachtete Sicherheitsprofil bei Patienten mit Morbus Crohn unter Behandlung mit RINVOQ konsistent mit dem bekannten Sicherheitsprofil von RINVOQ.

[...] In der Studie zur Erhaltungstherapie bei Patienten mit Morbus Crohn (siehe «Klinische Wirksamkeit») wurden innerhalb 52 Wochen 3 Malignome dokumentiert (2 Malignome bei Patienten, die eine Erhaltungsdosis von 30 mg einmal täglich, und 1 Malignom bei Patienten, die eine Erhaltungsdosis von 15 mg einmal täglich erhalten haben).

Medizinische Leitlinien

ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment 2020

„[...] 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]. [...]“

„[...] 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]. [...]“

„[...] 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]. [...]“

→ RINVOQ wird im Behandlungsschema noch nicht berücksichtigt.

STRIDE-II (Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease 2) 2021 recommendations

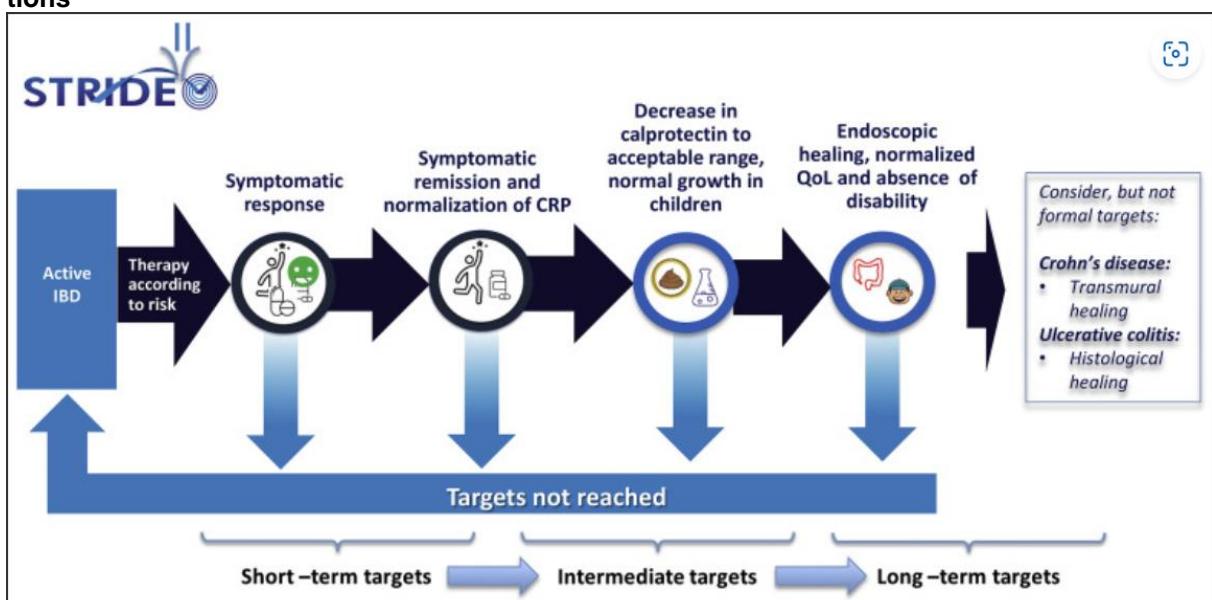


Table 4. Time (Mean Number of Weeks) Required for Achieving the Goal After Starting Treatment for CD (n = 39) and UC (n = 36), Based on the Delphi-like Process and the Systematic Review of the Evidence

	Clinical response	Clinical remission	Norm of CRP/ESR	Decrease of FC ^a	EH
Crohn's disease					
Oral steroids/EEN	2	4	5	8	13
Budesonide	3	6	8	10	15
Thiopurines	11	15	15	17	24
Methotrexate	9	14	14	15	24
Anti-TNF	2–4	4–6	9	11	17
Vedolizumab	11	17	15	17	24
Ustekinumab	7	13	11	14	19
Ulcerative colitis					
Oral 5-ASA	4	8	8	10	13
Oral Steroids	2	2	5	8	11
Locally active steroids ^b	3	8	8	9	13
Thiopurines	11	15	15	15	20
Adalimumab	6	11	10	12	14
Infliximab	5	10	9	11	13
Vedolizumab	9	14	14	15	18
Tofacitinib	6	11	9	11	14

NOTE. Given the paucity of high-quality scientific data, the data in this table should be considered merely as a rough estimate of experts' opinion.

5ASA, 5-aminosalicylic acid; EEN, exclusive enteral nutrition.

^aBelow a desired threshold outlined in the text and [Supplementary Table 4](#).

^bBeclomethasone Dipropionate (BDP), Budesonide MMX.

→ RINVOQ wird im Behandlungsschema noch nicht berücksichtigt.

S3-Leitlinie: Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn (01. August 2021; gültig bis 31.07.2026)

- Akuter Schub, leichte Krankheitsaktivität: Mesalazin wird zur Behandlung eines milden akuten M. Crohn Schubes häufig eingesetzt.
- Akuter Schub, hohe Krankheitsaktivität: M. Crohn-Patient*innen mit Befall der Ileozökalregion und/oder des rechtsseitigen Colons und hoher Entzündungsaktivität sollen initial mit systemisch wirkenden Steroiden behandelt werden.
- Akuter Schub, distaler Befall: Bei distalem Colon-Befall können Suppositorien, Klysmen oder Schäume (Mesalazin, Budesonid, Steroide) eingesetzt werden.
- Akuter Schub, Befall des oberen Gastrointestinaltraktes: 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 TNFa-Antikörpern (im Falle von Infliximab ist die Kombination mit Thiopurinen zu erwägen), Ustekinumab oder Vedolizumab sollten erwogen werden.
- Nach einer Remissionsinduktion sollte in Abhängigkeit von der remissionsinduzierenden Substanz und der Krankheitsvorgeschichte eine remissionserhaltende Therapie mit Azathioprin/6-Mercap-topurin, MTX, TNF-α-Antikörpern, Ustekinumab oder Vedolizumab durchgeführt werden.
- Bei mildem Verlauf kann ein abwartendes Verhalten ohne remissionserhaltende Therapie erwogen werden

→ RINVOQ wird im Behandlungsschema noch nicht berücksichtigt.

Uptodate: Medical management of moderate to severe Crohn disease in adults (Last updated 01. Dezember 2023)

Selecting induction therapy — Selecting induction therapy for patients with moderate to severe Crohn

disease takes into account several factors including patient preferences, patient characteristics (eg, age), disease characteristics (eg, fistulizing or penetrating disease), and response to prior therapy for Crohn disease.

Because multiple factors inform the decision to begin a specific induction regimen, the choice is individualized and decision-making is shared with the patient. This selection process results in treatment variability among patients. For the patient with moderate to severe Crohn disease, first-line options for induction therapy include a biologic agent with or without an immunomodulator [9]. For example, for patients who are naïve to biologics, anti-TNF agents (eg, infliximab) are typically given as combination therapy (anti-TNF agent plus immunomodulator) to prevent immunogenicity, whereas anti-IL 12/23 or anti-integrin therapies are generally given as monotherapy. In addition, combination therapy is first-line therapy for patients with fistulizing disease (perianal or intestinal [eg, enterocutaneous fistula])

Alternatives to combination therapy — Although our preferred approach for induction when using anti-TNF agents, namely infliximab, is combination with an immunomodulator, there is considerable variation in clinical practice among IBD specialists. Practice ranges from avoiding combination therapy altogether, to continuing combination therapy indefinitely, and here we discuss alternatives to combination therapy. In addition, some patients have a contraindication to thiopurines such as a prior adverse reaction or abnormal TPMT enzyme.

Janus kinase (JAK) inhibitor therapy — Upadacitinib (Rinvoq) is an oral JAK inhibitor that was approved in the United States for treating adults with moderate to severe Crohn disease who have not responded to or have not tolerated anti-TNF therapy. Other indications for upadacitinib include ulcerative colitis, rheumatoid arthritis, axial spondyloarthritis, atopic dermatitis, and psoriatic arthritis

The onset of action of JAK inhibitors varies. Some patients have a rapid response (ie, within a few days to two weeks), while for other patients, response may take up to 12 weeks. Pretreatment evaluation includes assessing the patient's risk of thromboembolism, vaccination status, liver enzymes, and lipid profile in addition to other laboratory studies (ie, hepatitis B surface antigen [HBsAg], interferon-gamma release assay). Pretreatment testing is discussed in more detail separately.

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Es liegen keine direkten Head-to-Head Daten vor.

Es wurde eine Metaanalyse (Barberio et al., 2022)⁶ eingereicht, die den Nutzen und der Sicherheit von RINVOQ mit anderen Biologika vergleicht. Die Metaanalyse wurde nach folgenden Begriffen durchgeführt: inflammatory bowel disease, oder Crohn's disease und infliximab, remicade, adalimumab, humira, certolizumab, cimzia, vedolizumab, entyvio, etrolizumab, ustekinumab, stelara, risankizumab, tofacitinib, xeljanz, filgotinib or upadacitinib.

Es wurden insgesamt 38 randomisierte kontrollierte Studien in die Metaanalyse eingeschlossen.

Die einzelnen Arzneimittel wurden kategorisiert basierend auf ihrer Effektivität.

Zusammenfassend zeigte die Meta-Analyse, dass Infliximab 5 mg/kg bei der Induktion einer klinischen Remission bei allen Patienten mit luminalem Morbus Crohn am Effektivsten war, aber Risankizumab 600 mg war bei biologika-naiven und biologika-exponierten Patienten am effektivsten. Upadacitinib 30 mg einmal täglich stand an erster Stelle für die Aufrechterhaltung der Remission.

Einschränkungen:

- 15 von 25 der Induktionsstudien und 5 von 15 der Erhaltungsstudien haben ein geringes Risiko für Verzerrungen in allen Resultaten
- Die drei Studien zu Upadacitinib waren zu dem Zeitpunkt noch nicht vollständig veröffentlicht worden, und Daten zur Wirksamkeit in Abhängigkeit von der vorangegangenen Biologikaexposition waren nicht verfügbar in einer Induktionsstudie und die Sicherheitsdaten zur Erhaltungsstudie waren ebenfalls nicht verfügbar

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

⁶ Barberio, B., et al., 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, 2023. 72(2): p. 264-274.

In den zwei Induktionsstudien und der Erhaltungsstudie konnte gezeigt werden, dass RINVOQ statistisch signifikant besser wirksam war gegenüber Placebo in den Co-primären Endpunkten.

Auch in den sekundären Endpunkten zeigte RINVOQ bei der Mehrzahl der sekundären Endpunkte eine statistisch signifikante bessere Wirksamkeit

Insgesamt war das Sicherheitsprofil von RINVOQ vergleichbar mit den bekannten unerwünschten Wirkungen von RINVOQ in anderen Indikationen. Jedoch traten mehr Malignome in den Patientengruppen auf, welche mit RINVOQ behandelt wurden im Vergleich zu den Patienten mit Placebo. Dies ist ein relevantes Risiko, welches unverhältnismässig häufiger in der Behandlungsgruppe auftrat.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Morbus Crohn – Fachinformation (Stand: Mai 2024)

Induktion

Die empfohlene Induktionsdosis von RINVOQ beträgt 45 mg einmal täglich für 12 Wochen.

Bei Patienten, die nach der anfänglichen 12-wöchigen Induktionsphase keinen ausreichenden therapeutischen Nutzen erzielen und kein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre, maligne Erkrankungen oder Thromboembolien aufweisen, kann eine verlängerte Induktion für weitere 12 Wochen mit einer Dosis von 30 mg einmal täglich in Betracht gezogen werden. Bei Patienten, die nach total 24 Behandlungswochen keine Anzeichen für einen therapeutischen Nutzen zeigen, sollte Upadacitinib abgesetzt werden.

Erhaltung

Bei Patienten mit klinischem Ansprechen nach einer Induktion mit 45 mg einmal täglich über 12 Wochen beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis von RINVOQ 15 mg einmal täglich.

Bei Patienten, die nach einer verlängerten Induktion für weitere 12 Wochen mit einer Dosis von 30 mg einmal täglich ein klinisches Ansprechen erreichen, kann mit dieser weiterbehandelt werden (siehe jedoch «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Patienten, die mit einer Erhaltungsdosis von 15 mg einmal täglich keinen ausreichenden therapeutischen Nutzen zeigen und kein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre, maligne Erkrankungen oder Thromboembolien aufweisen, profitieren möglicherweise von einer erhöhten Erhaltungsdosis von 30 mg einmal täglich. Patienten, die mit einer erhöhten Erhaltungsdosis von 30 mg einmal täglich ein klinisches Ansprechen erreichen, können mit dieser weiterbehandelt werden (siehe jedoch «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Unerwünschte Wirkungen»). Bei Patienten, die trotz einer erhöhten Erhaltungsdosis von 30 mg einmal täglich nach 24 Wochen keinen ausreichenden therapeutischen Nutzen zeigen, muss RINVOQ abgesetzt werden.

Patienten mit initial hoher Krankheitslast und ohne erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre, maligne Erkrankungen oder Thromboembolien profitieren möglicherweise von einer Erhaltungsdosis von 30 mg einmal täglich (siehe jedoch «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Unerwünschte Wirkungen»). Bei Patienten, die trotz einer erhöhten Erhaltungsdosis von 30 mg einmal täglich nach 24 Wochen keinen ausreichenden therapeutischen Nutzen zeigen, muss RINVOQ abgesetzt werden.

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 (separate Verfüigung) und Morbus Crohn werden gleichzeitig zwei neue Dosisstärken (30 mg, 28 Stk. und 45 mg, 28 Stk.) auf den Markt gebracht.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

EMA – EPAR medicine overview (Last updated 24. April 2023)

Rinvoq was effective at controlling moderate to severe rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, axial spondyloarthritis, atopic dermatitis, ulcerative colitis and Crohn's disease in patients whose disease had not improved enough with, or could not take, other treatments. Studies found that it reduced disease activity when used alone or combined with other medicines, depending on the condition treated.

Patients treated with Rinvoq may have side effects that include infection, neutropenia, and blood tests that suggest liver or muscle damage and raised blood lipids (fats). However, these side effects are considered manageable. The European Medicines Agency therefore decided that Rinvoq's benefits are greater than its risks and that it can be authorised for use in the EU.

FDA

Crohn's Disease

RINVOQ is indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active Crohn's disease who have had an inadequate response or intolerance to one or more TNF blockers.

Limitations of Use: RINVOQ is not recommended for use in combination with other JAK inhibitors, biological therapies for Crohn's disease, or with potent immunosuppressants such as azathioprine and cyclosporine.

Beurteilung durch ausländische Institute

IQWiG – G-BA

Dossierbewertung – Nutzenbewertung (Stand 27. Juli 2023)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Upadacitinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für beide Fragestellungen jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Tabelle 3: Upadacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn ^b , die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben	ein TNF-α-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn ^b , 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	ein TNF-α-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab) ^{c, d}	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten, die weiterhin für eine medikamentöse Therapie infrage kommen, die operative Resektion eine patientenindividuelle Einzelfallentscheidung bei Bedarf darstellt, die nicht den Regelfall abbildet und daher für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zu berücksichtigen ist. c. Neben einem Wechsel der Wirkstoffklasse, kann auch ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse in Betracht gezogen werden. Es wird davon ausgegangen, dass eventuell mögliche Dosisanpassungen bereits ausgeschöpft sind. d. Eine Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; TNF: Tumornekrosefaktor</p>			

NICE (Stand 21. Juni 2023)

Upadacitinib is recommended as an option for treating moderately to severely active Crohn's disease in adults, only if:

- *the disease has not responded well enough or lost response to a previous biological treatment or*
- *a previous biological treatment was not tolerated or*
- *tumour necrosis factor (TNF)-alpha inhibitors are contraindicated.*

Upadacitinib is only recommended if the company provides it according to the commercial arrangement.

(Commercial arrangement: There is a simple discount patient access scheme for upadacitinib. NHS organisations can get details on the Commercial Access and Pricing (CAP) Portal.)

If people with the condition and their clinicians consider upadacitinib to be 1 of a range of suitable treatments, after discussing the advantages and disadvantages of all the options, use the least expensive. Take into account the administration costs, dosage, price per dose and commercial arrangements.

Standard treatments for moderately to severely active Crohn's disease when conventional treatments stop working are biological treatments (such as TNF-alpha inhibitors, ustekinumab or vedolizumab).

Clinical trial evidence shows that upadacitinib increases the likelihood of disease remission compared with placebo. Indirect comparisons of upadacitinib with ustekinumab and vedolizumab suggest that it is as effective.

A cost comparison suggests that upadacitinib has a similar or lower cost than vedolizumab and ustekinumab. So upadacitinib is recommended.

SMC (Stand 12. Juni 2023)

upadacitinib (Rinvoq®) is accepted for use within NHSScotland.

Indication under review: for the treatment of adult patients with moderately to severely active Crohn's disease (CD) who have had an inadequate response, lost response or were intolerant to either conventional therapy or a biologic agent, or for whom such therapies are not advisable.

Upadacitinib offers an additional treatment choice in the therapeutic class of selective immunosuppressants in this setting.

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.

NCPE (Stand 21. April 2023)

Indication: Upadacitinib (Rinvoq®) is indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active Crohn's Disease who have had an inadequate response, lost response or were intolerant to either conventional therapy or a biologic agent.

A full HTA is not recommended. The NCPE recommends that upadacitinib not be considered for reimbursement at the submitted price.*

**This recommendation should be considered while also having regard to the criteria specified in the Health (Pricing and Supply of Medical Goods Act) 2013.*

TLV – Fass (Stand 20. Juli 2023)

RINVOQ ist indiziert für die Behandlung von mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten mit unzureichendem Ansprechen, Verlust des Ansprechens oder Unverträglichkeit gegenüber konventionellen Therapien oder Biologika.

Australien – NPS (Stand September 2023)

Rinvoq is used to treat:

moderate to severe active Crohn's disease by helping to control inflammation and reduce the signs and symptoms of Crohn's disease, including frequent and loose stools, abdominal pain and the inflammation of your intestinal lining. Rinvoq can also help improve your ability to do your normal daily activities, reduce fatigue and improve your health-related quality of life.

HAS und EuNetHTA – es liegen keine Beurteilungen vor.

Expertengutachten

Es wurden 2 Expertengutachten eingereicht.

Die Expertengutachten sprechen sich für eine Aufnahme von RINVOQ für die Indikation Morbus Crohn aus, basierend auf der Studienresultate. Weiterhin erachten die Experten RINVOQ als Therapie vor allem für Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf bzw. therapieresistenten Fällen.

Medizinischer Bedarf

Bei Morbus Crohn handelt es sich um eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung. Für Patienten mit moderater bis schwerer Krankheitsaktivität sind konventionelle Therapien schnell nicht mehr ausreichend. Aufgrund des unzureichenden Ansprechens oder nachlassende Wirksamkeit auf konventionelle Therapien oder bisher zugelassene Biologika, braucht es neue Therapiealternativen.

RINVOQ stellt hierbei eine Therapiealternative dar bei Patienten, bei denen mindestens ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist. Für die Patientengruppe, welche nur unzureichend mit der konventionellen Therapie therapiert wurden, kann noch keine Aussage getroffen werden, da die Datenlage aktuell noch unzureichend ist. Es wurden keine Studien eingereicht, die RINVOQ direkt mit zweckmässigen Vergleichstherapien untersucht, daher ist der Zusatznutzen noch nicht einschätzbar.

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 Morbus Crohn 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 Morbus Crohn 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 Referenzländern (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/Polkliniken 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/Polkliniken 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/Polkliniken 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 ≥ 21.1), sofern die Patienten auf eine intensivierte Lokalbehandlung mit verschreibungspflichtigen topischen Therapien (topische Kortikoide und/oder Calcineurinhibitoren) 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 ≥50% Verbesserung des EASI-Scores (EASI 50) gegenüber dem Ausgangswert oder keine ≥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 Preisfeststellungsverfahren (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 Zu widerhandlungen anderer Zulassungsinhaberinnen übernimmt das BAG keinerlei Haftung.