

# Beschluss

## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

### **Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Upadacitinib (Rheumatoide Arthritis)**

Vom 16. Juli 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Juli 2020 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 9. Juni 2020 (BAnz AT 17.08.2020 B3), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Upadacitinib wie folgt ergänzt:**

## Upadacitinib

Beschluss vom: 16. Juli 2020

In Kraft getreten am: 16. Juli 2020

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 16. Dezember 2019):

RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. RINVOQ kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden.

### 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a1) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren<sup>1</sup> vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprechen oder diese nicht vertragen haben; Upadacitinib in Monotherapie

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

a2) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren<sup>1</sup> vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprechen oder diese nicht vertragen haben; Upadacitinib in Kombination mit MTX

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

<sup>1</sup> Ungünstige Prognosefaktoren:

- Nachweis von Autoantikörpern (z.B. Rheumafaktoren, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid-Antigene)
- Hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS bzw. DAS28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z.B. C-Reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate)
- Frühes Auftreten von Gelenkerosionen

b1) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist; Upadacitinib in Monotherapie

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit)

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

b2) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist; Upadacitinib in Kombination mit MTX

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit)

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Upadacitinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX:**

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

c1) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben; Upadacitinib in Monotherapie

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

c2A) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben; Upadacitinib in Kombination mit MTX; Patienten mit hoher Krankheitsaktivität [DAS28 CRP > 5,1]

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie.

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX:**

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

c2B) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben; Upadacitinib in Kombination mit MTX; Patienten ohne hohe Krankheitsaktivität [DAS28 CRP ≤ 5,1]

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie.

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept +MTX:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

**Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>2</sup>**

a1) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren<sup>1</sup> vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprechen oder diese nicht vertragen haben; Upadacitinib in Monotherapie

Keine Daten vorgelegt.

---

<sup>2</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-08), sofern nicht anders indiziert.

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

a2) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren<sup>1</sup> vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprachen oder diese nicht vertragen haben; Upadacitinib in Kombination mit MTX

Keine Daten vorgelegt.

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

b1) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist; Upadacitinib in Monotherapie

Keine Daten vorgelegt.

**Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte**

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

b2) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist; Upadacitinib in Kombination mit MTX

Studie SELECT COMPARE: Relevante Teilpopulation der RCT Upadacitinib + Methotrexat (MTX) vs. Adalimumab + MTX (Datenschnitt zu Woche 26)

**Mortalität**

Studie SELECT COMPARE	Upadacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Upadacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamt- mortalität	650	0 (0)	327	2 (0,6)	– <sup>a</sup> ; 0,046 <sup>b</sup>

**Morbidität**

Studie SELECT COMPARE	Upadacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Upadacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	Endpunkt	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
klinische Remission					
CDAI ≤ 2,8					
RNRI <sup>c</sup>	651	150 (23,0)	327	45 (13,8)	1,67 [1,23; 2,27]; 0,001 <sup>d</sup>
SDAI ≤ 3,3					
RNRI <sup>c</sup>	651	158 (24,3)	327	45 (13,8)	1,75 [1,29; 2,38]; < 0,001 <sup>d</sup>
boolesche Definition					
RNRI <sup>c</sup>	651	117 (18,0)	327	32 (9,8)	1,84 [1,27; 2,65]; 0,001 <sup>d</sup>
niedrige Krankheitsaktivität					
CDAI ≤ 10					
RNRI <sup>c</sup>	651	343 (52,7)	327	125 (38,2)	1,38 [1,18; 1,61]; < 0,001 <sup>d</sup>
Sensitivitäts-analyse: NRI <sup>e</sup>	651	370 (56,8)	327	151 (46,2)	1,23 [1,08; 1,41]; 0,002 <sup>d</sup>
SDAI ≤ 11					
RNRI <sup>c</sup>	651	351 (53,9)	327	127 (38,8)	1,39 [1,19; 1,62]; < 0,001 <sup>d</sup>
Sensitivitäts-analyse: NRI <sup>e</sup>	651	378 (58,1)	327	156 (47,7)	1,22 [1,07; 1,39]; 0,003 <sup>d</sup>
DAS28 CRP ≤ 3,2					
RNRI <sup>c</sup>	651	356 (54,7)	327	126 (38,5)	1,42 [1,22; 1,66]; < 0,001 <sup>d</sup>
DAS28 ESR ≤ 3,2					
RNRI <sup>c</sup>	651	257 (39,5)	327	90 (27,5)	1,43 [1,17; 1,75]; < 0,001 <sup>d</sup>

Studie SELECT COMPARE	Upadacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Upadacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI; Verbesserung um $\geq 0,22$ Punkte) <sup>f</sup>					
RNRI <sup>c</sup>	651	398 (61,1)	327	173 (52,9)	1,15 [1,02; 1,30]; 0,021 <sup>d</sup>
Sensitivitätsanalyse: NRI <sup>e</sup>	651	480 (73,7)	327	234 (71,6)	1,03 [0,95; 1,12]; 0,492 <sup>d</sup>
Fatigue (FACIT-Fatigue; Verbesserung um $\geq 4$ Punkte) <sup>g</sup>					
RNRI <sup>c</sup>	651	367 (56,4)	327	151 (46,2)	1,22 [1,07; 1,40]; 0,004 <sup>d</sup>

Studie SELECT COMPARE	Upadacitinib + MTX			Adalimumab + MTX			Upadacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N <sup>h</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SE) <sup>i</sup>	N <sup>h</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SE) <sup>i</sup>	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>i</sup>
Anzahl druckschmerzhafter Gelenke <sup>l</sup>							
RLOCF <sup>k</sup>	604	15,1 (6,8)	-10,6 (0,4)	288	14,9 (6,9)	-9,0 (0,4)	-1,63 [-2,46; -0,81]; < 0,001
Sensitivitätsanalyse: LOCF <sup>l</sup>	650	15,0 (6,9)	-11,5 (0,3)	323	15,1 (7,0)	-10,8 (0,3)	-0,65 [-1,29; -0,01]; 0,046
Anzahl geschwollener Gelenke <sup>j</sup>							
RLOCF <sup>k</sup>	604	11,5 (5,6)	-8,4 (0,3)	288	11,5 (5,3)	-7,9 (0,4)	-0,48 [-1,13; 0,17]; 0,145
Schmerz (VAS) <sup>m</sup>							
RLOCF <sup>k</sup>	600	66,2 (20,8)	-36,8 (1,5)	287	66,6 (19,9)	-32,0 (1,8)	-4,88 [-8,28; -1,47]; 0,005 Hedges' g: -0,20 [-0,34; -0,06]

Studie SELECT COMPARE	Upadacitinib + MTX			Adalimumab + MTX			Upadacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N <sup>h</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studiende MW (SE) <sup>i</sup>	N <sup>h</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studiende MW (SE) <sup>i</sup>	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>i</sup>
Endpunkt Skala							
patientenberichtete Einschätzung der Krankheitsaktivität (VAS) <sup>m</sup>							
RLOCF <sup>k</sup>	600	64,7 (21,9)	-35,3 (1,6)	287	66,4 (20,8)	-29,5 (1,8)	-5,76 [-9,19; -2,33]; 0,001 Hedges' g: -0,24 [-0,38; -0,09]
Morgensteifigkeit <sup>m</sup>							
Schwere (NRS)							
RLOCF <sup>k</sup>	602	6,3 (2,3)	-3,8 (0,2)	284	6,3 (2,1)	-3,3 (0,2)	-0,48 [-0,81; -0,16]; 0,004 Hedges' g: -0,21 [-0,35; -0,07]
Dauer (min)							
RLOCF <sup>k</sup>	603	142,6 (185,8)	-100,5 (5,7)	285	149,2 (193,7)	-90,9 (6,8)	-9,57 [-22,16; 3,03]; 0,136
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) <sup>n</sup>							
RLOCF <sup>k</sup>	596	48,6 (23,2)	19,4 (1,4)	285	49,3 (22,1)	17,2 (1,7)	2,24 [-0,92; 5,39]; 0,165

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Studie SELECT COMPARE	Upadacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Upadacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
SF-36v2 <sup>o</sup> (Verbesserung um $\geq 5$ Punkte)					
körperlicher Summenscore					
RNRI <sup>c</sup>	651	361 (55,5)	327	155 (47,4)	1,17 [1,02; 1,33]; 0,024 <sup>d</sup>
Sensitivitätsanalyse: NRI <sup>e</sup>	651	424 (65,1)	327	204 (62,4)	1,04 [0,94; 1,15]; 0,407 <sup>d</sup>
psychischer Summenscore					
RNRI <sup>c</sup>	651	262 (40,2)	327	110 (33,6)	1,19 [1,00; 1,43]; 0,052 <sup>d</sup>

**Nebenwirkungen**

Studie SELECT COMPARE	Upadacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Upadacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
UEs (ergänzend dargestellt)	650	417 (64,2)	327	197 (60,2)	–
SUEs	650	24 (3,7)	327	14 (4,3)	0,86 [0,45; 1,64]; 0,736 <sup>b</sup>
Abbruch wegen UEs	650	23 (3,5)	327	20 (6,1)	0,58 [0,32; 1,04]; 0,066 <sup>b</sup>
Infektionen (SOC, UE)	650	225 (34,6)	327	95 (29,1)	1,19 [0,98; 1,45]; 0,082 <sup>b</sup>
schwerwiegende Infektionen (SOC, SUE)	650	12 (1,8)	327	5 (1,5)	1,21 [0,43; 3,40]; 0,791 <sup>b</sup>

- a. KI nicht interpretierbar
- b. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martin Andrés et al., 1994).
- c. primäre Analyse; Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 26 und Patientinnen und Patienten mit Therapiewechsel vor Woche 26 werden als Non-Responder bewertet, Werte bei einem Therapiewechsel zu Woche 26 werden mit dem letzten Wert vor Behandlungswechsel ersetzt
- d. Effektschätzung basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariable vorherige bDMARD-Behandlung (ja, nein) als Kovariablen
- e. Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 26 werden als Non-Responder bewertet
- f. Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um  $\geq 0,22$  Punkte
- g. Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um  $\geq 4$  Punkte
- h. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- i. Effektschätzung basierend auf einer Kovarianzanalyse mit Behandlung und Stratifizierungsvariable vorherige bDMARD-Behandlung (ja, nein) als feste Effekte sowie Wert zu Studienbeginn als Kovariable
- j. basierend auf 28 Gelenken
- k. primäre Analyse; fehlende Werte sowie Werte nach einem Therapiewechsel werden mit dem letzten beobachteten Wert ersetzt
- l. fehlende Werte werden mit dem letzten beobachteten Wert ersetzt
- m. Eine negative Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung, eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für Upadacitinib + MTX.
- n. Eine positive Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung; eine positive Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für Upadacitinib + MTX.
- o. Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um  $\geq 5$  Punkte; zu den Einzeldomänen (körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperlicher Schmerz, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion, psychisches Wohlbefinden) liegen ausschließlich Mittelwertdifferenzen vor (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2 der IQWiG Nutzenbewertung).

bDMARD: biotechnologisch hergestelltes DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; CDAI: Clinical Disease Activity Index; DAS28: DAS basierend auf 28 Gelenken; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation carried forward; MD: Mittelwertdifferenz; MI: multiple Imputation; min: Minuten; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRI: Non-Responder Imputation; NRS: numerische Ratingskala; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SDAI: Simplified Disease Activity Index; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs: versus.

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	↑	Vorteil in der Remission, Vorteil in der niedrigen Krankheitsaktivität, Vorteil in der Fatigue, Vorteil im körperlichen Funktionsstatus.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteil in der Lebensqualität.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.

**Erläuterungen:**

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor.
- n.b.: nicht bewertbar

c1) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben; Upadacitinib in Monotherapie

Keine Daten vorgelegt.

**Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte**

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

c2) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben; Upadacitinib in Kombination mit MTX

RCT SELECT CHOICE: Upadacitinib + csDMARDs vs. Abatacept + csDMARDs, (Datenschnitt zu Woche 24), relevante Teilpopulation Upadacitinib + MTX vs. Abatacept + MTX

**Mortalität**

Studie SELECT CHOICE	Upadacitinib + MTX		Abatacept+ MTX		Upadacitinib + MTX vs. Abatacept+ MTX
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Endpunkt					RR [95 %-KI]; p-Wert
Gesamtmortalität	223	1 (0,4)	215	0 (0)	2,89 [0,12; 70,63]; 0,515 <sup>a</sup>

**Morbidität**

Studie SELECT CHOICE  Endpunkt	Upadacitinib + MTX		Abatacept+ MTX		Upadacitinib + MTX vs. Abatacept+ MTX
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
klinische Remission					
CDAI ≤ 2,8	223	51 (22,9)	215	34 (15,8)	1,44 [0,97; 2,13]; 0,068 <sup>c, d</sup>
SDAI ≤ 3,3	223	52 (23,3)	215	31 (14,4)	1,62 [1,08; 2,42]; 0,020 <sup>c, d</sup>
boolesche Definition	223	38 (17,0)	215	25 (11,6)	1,46 [0,92; 2,34]; 0,111 <sup>c, d</sup>
niedrige Krankheitsaktivität					
CDAI ≤ 10 <sup>c</sup>					
Gesamt	223	137 (61,4)	215	115 (53,5)	1,15 [0,98; 1,36]; 0,081 <sup>b, c</sup>
keine hohe Krankheitsaktivität zu Studienbeginn [DAS28 CRP ≤ 5,1]	59	40 (67,8)	46	38 (82,6)	0,82 [0,66; 1,02] <sup>n</sup> ; 0,079
Hohe Krankheitsaktivität zu Studienbeginn [DAS28 CRP > 5,1]	164	97 (59,1)	168	77 (45,8)	1,29 [1,05; 1,59] <sup>n</sup> ; 0,016
Gesamt	Interaktion: 0,004 <sup>o</sup>				
SDAI ≤ 11 <sup>c</sup>					
Gesamt	223	140 (62,8)	215	115 (53,5)	1,18 [1,00; 1,38]; 0,045 <sup>b, c</sup>
keine hohe Krankheitsaktivität zu Studienbeginn [DAS28 CRP ≤ 5,1]	59	42 (71,2)	46	37 (80,4)	0,89 [0,71; 1,10] <sup>n</sup> ; 0,268
Hohe Krankheitsaktivität zu Studienbeginn [DAS28 CRP > 5,1]	164	98 (59,8)	168	77 (45,8)	1,30 [1,06; 1,60] <sup>n</sup> ; 0,012
Gesamt	Interaktion: 0,012 <sup>o</sup>				

Studie SELECT CHOICE  Endpunkt	Upadacitinib + MTX		Abatacept+ MTX		Upadacitinib + MTX vs. Abatacept+ MTX  RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
DAS28 CRP ≤ 3,2	223	148 (66,4)	215	106 (49,3)	1,35 [1,15; 1,59]; < 0,001 <sup>b, c</sup>
DAS28 ESR ≤ 3,2	223	110 (49,3)	215	79 (36,7)	1,34 [1,08; 1,67]; 0,008 <sup>b, c</sup>
Sonstiges					
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI; Verbesserung um ≥ 0,22 Punkte) <sup>d</sup>	223	171 (76,7)	215	149 (69,3)	1,11 [0,99; 1,24]; 0,086 <sup>b, c</sup>
Fatigue (FACIT-Fatigue; Verbesserung um ≥ 4 Punkte) <sup>e</sup>	223	160 (71,7)	215	141 (65,6)	1,10 [0,97; 1,25]; 0,147 <sup>b, c</sup>

Studie SELECT CHOICE  Endpunkt Skala	Upadacitinib + MTX			Abatacept+ MTX			Upadacitinib + MTX vs. Abatacept+ MTX  MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>g</sup>
	N <sup>f</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Ände- rung Studie nende MW (SE) <sup>g</sup>	N <sup>f</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Ände- rung Studie nende MW (SE) <sup>g</sup>	
Anzahl druck- schmerzhafter Gelenke <sup>h</sup>	221	14,5 (6,3)	-11,7 (0,4)	212	15,7 (6,7)	-11,2 (0,4)	-0,45 [-1,29; 0,40]; 0,299 <sup>i</sup>
Anzahl geschwollener Gelenke <sup>h</sup>	221	10,4 (4,7)	-8,5 (0,3)	212	11,4 (5,1)	-8,6 (0,3)	0,09 [-0,53; 0,71]; 0,780 <sup>i</sup>
Schmerz (VAS) <sup>j</sup>	221	68,4 (20,2)	-40,3 (1,9)	212	71,1 (18,4)	-36,0 (1,9)	-4,31 [-8,75; 0,13]; 0,057 <sup>k</sup>
Patienten- berichtete Einschätzung der Krankheitsaktivität (VAS) <sup>j</sup>	223	66,7 (19,9)	-37,8 (1,9)	215	69,7 (20,0)	-35,6 (1,9)	-2,24 [-6,71; 2,22]; 0,321 <sup>k</sup>
Gesundheits- zustand (EQ-5D VAS) <sup>l</sup>	223	43,7 (22,1)	29,5 (1,5)	215	45,1 (22,8)	25,4 (1,6)	4,10 [0,43; 7,77]; 0,027 <sup>k</sup> Hedges' g: 0,21 [0,02; 0,40]

Studie SELECT CHOICE	Upadacitinib + MTX			Abatacept+ MTX			Upadacitinib + MTX vs. Abatacept+ MTX
	N <sup>f</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Ände- rung Studie nende MW (SE) <sup>g</sup>	N <sup>f</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Ände- rung Studie nende MW (SE) <sup>g</sup>	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>g</sup>
Morgensteifigkeit <sup>i</sup>							
Schwere (NRS)	223	6,4 (2,3)	-3,9 (0,2)	215	6,4 (2,3)	-3,4 (0,2)	-0,56 [-0,98; -0,13]; 0,010 <sup>k</sup> Hedges' g: -0,25 [-0,43; -0,06]
Dauer (min)	223	170,3 (242,3)	-94,2 (19,9)	215	209,7 (318,5)	-58,2 (21,1)	-36,09 [-83,86; 11,69]; 0,136 <sup>k</sup>

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie SELECT CHOICE	Upadacitinib + MTX		Abatacept+ MTX		Upadacitinib + MTX vs. Abatacept+ MTX
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
SF-36v2 <sup>m</sup> (Verbesserung um ≥ 5 Punkte)					
körperlicher Summenscore	223	151 (67,7)	215	138 (64,2)	1,05 [0,92; 1,21]; 0,435 <sup>b, c</sup>
psychischer Summenscore	223	107 (48,0)	215	104 (48,4)	0,99 [0,82; 1,21]; 0,938 <sup>b, c</sup>

### Nebenwirkungen

Studie SELECT CHOICE	Upadacitinib + MTX		Abatacept+ MTX		Upadacitinib + MTX vs. Abatacept+ MTX
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
UEs (ergänzend dargestellt)	223	148 (66,4)	215	122 (56,7)	–
SUEs	223	5 (2,2)	215	1 (0,5)	4,82 [0,57; 40,93]; 0,149 <sup>a</sup>
Abbruch wegen UEs	223	9 (4,0)	215	5 (2,3)	1,74 [0,59; 5,10]; 0,316 <sup>a</sup>

Studie SELECT CHOICE	Upadacitinib + MTX		Abatacept+ MTX		Upadacitinib + MTX vs. Abatacept+ MTX
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Infektionen (SOC, UE)	223	88 (39,5)	215	67 (31,2)	1,27 [0,98; 1,64]; 0,071 <sup>a</sup>
schwerwiegende Infektionen (SOC, SUE)	223	2 (0,9)	215	0 (0)	4,82 [0,23; 99,85]; 0,309 <sup>a</sup>

- a. Effektschätzung basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung als Kovariablen
- b. Effektschätzung basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariable vorherige bDMARD-Behandlung (1 oder 2 bDMARD-Therapien mit demselben Wirkmechanismus vs. andere) als Kovariablen
- c. Ersetzungsstrategie NRI: Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten werden als Non-Responder bewertet
- d. Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um  $\geq 0,22$  Punkte
- e. Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um  $\geq 4$  Punkte
- f. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- g. Effektschätzung basierend auf einer Kovarianzanalyse mit Behandlung und Stratifizierungsvariable vorherige bDMARD-Behandlung (1 oder 2 bDMARD-Therapien mit demselben Wirkmechanismus; andere) als feste Effekte sowie Wert zu Studienbeginn als Kovariable
- h. basierend auf 28 Gelenken
- i. Ersetzung von fehlenden Werten mittels LOCF
- j. Eine negative Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung, eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für Upadacitinib + MTX.
- k. Ersetzung von fehlenden Werten mittels MI
- l. Eine positive Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung; eine positive Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für Upadacitinib + MTX.
- m. Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um  $\geq 5$  Punkte; zu den Einzeldomänen (körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperlicher Schmerz, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion, psychisches Wohlbefinden) liegen ausschließlich Mittelwertdifferenzen vor (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2 der IQWiG-Nutzenbewertung).
- n: Effektschätzung basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariable vorherige bDMARD-Behandlung (1 oder 2 bDMARD-Therapien mit demselben Wirkmechanismus vs. andere) als Kovariablen
- o: p-Wert für den Interaktionsterm aus einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung, Subgruppe und Behandlung x Subgruppe als Kovariaten

bDMARD: biotechnologisch hergestelltes DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; CDAI: Clinical Disease Activity Index; DAS28: DAS basierend auf 28 Gelenken; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation carried forward; MD: Mittelwertdifferenz; MI: multiple Imputation; min: Minuten; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRI: Non-Responder Imputation; NRS: numerische Ratingskala; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SDAI: Simplified Disease Activity Index; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs: versus.

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte für c2A (Patienten mit hoher Krankheitsaktivität [DAS28 CRP > 5,1])

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	↑	Vorteil in der niedrigen Krankheitsaktivität.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
<p>Erläuterungen:            ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit            ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit            ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit            ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit            ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied            ∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor.            n.b.: nicht bewertbar</p>		

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte für c2B (Patienten ohne hohe Krankheitsaktivität [DAS28 CRP ≤ 5,1])

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
<p>Erläuterungen:            ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit            ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit            ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit            ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit            ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied            ∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor.            n.b.: nicht bewertbar</p>		

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

a) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren<sup>1</sup> vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprachen oder diese nicht vertragen haben (a1+a2)

ca. 12.130 – 33.720 Patienten

b) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist (b1+b2)

ca. 58.980 – 127.630 Patienten

c) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben (c1+c2)

ca. 16.600 – 26.860 Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Rinvoq® (Wirkstoff: Upadacitinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 30. Juni 2020):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_de.pdf)

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und ein Patientenausweis zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für das medizinische Fachpersonal enthält Anweisungen zum Umgang mit den durch Upadacitinib bedingten möglichen Nebenwirkungen, insbesondere zu schweren und opportunistische Infektionen einschließlich TB sowie zu Herpes Zoster.

Die Therapie sollte durch einen in der Diagnose und Behandlung der rheumatoiden Arthritis erfahrenen Arzt begonnen werden.

Der Einsatz des Arzneimittels ist auch vor dem Hintergrund eines vergleichsweise neuen Wirkprinzips und der damit verbundenen noch bestehenden Unsicherheiten im Risikoprofil gegenüber etablierten Therapien sorgfältig abzuwägen.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

a1) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren<sup>1</sup> vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprechen oder diese nicht vertragen haben; Upadacitinib in Monotherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Upadacitinib	15.640,25 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,44 €
Gesamt	15.820,69 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a1	
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
Leflunomid	601,41 € – 939,07 €
Sulfasalazin	328,10 € – 492,15 €
Chloroquinphosphat	99,44 €
Hydroxychloroquinsulfat	181,49 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2020)

a2) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren<sup>1</sup> vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprechen oder diese nicht vertragen haben; Upadacitinib in Kombination mit MTX

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Upadacitinib	15.640,25 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,44 €
Gesamt	15.872,67 € - 15.949,83 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a2	
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
Leflunomid	601,41 € – 939,07 €
Sulfasalazin	328,10 € – 492,15 €
Chloroquinphosphat	99,44 €
Hydroxychloroquinsulfat	181,49 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2020)

b1) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist; Upadacitinib in Monotherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Upadacitinib	15.640,25 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	15.746,65 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b1	
Abatacept	18.672,08 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	18.830,46 € – 18.907,62 €
Adalimumab	11.510,19 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	11.616,59 €
Adalimumab	11.510,19 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	11.668,57 € – 11.745,73 €
Baricitinib	14.328,26 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	14.434,66 €
Baricitinib	14.328,26 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	14.486,64 € – 14.563,80 €
Certolizumab Pegol	19.538,16 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	19.644,56 €
Certolizumab Pegol	19.538,16 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	19.696,54 € – 19.773,70 €
Etanercept	8.458,79 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	8.565,19 €
Etanercept	8.458,79 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	8.617,17 € – 8.694,33 €
Golimumab	20.688,36 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	20.846,74 € – 20.923,90 €
Infliximab	12.512,92 € - 25.025,83 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	51,98 € – 129,14 € 106,40 € 12.671,30 € - 25.261,37 €
Sarilumab	17.299,30 €
Sarilumab Methotrexat Gesamt	17.299,30 € 51,98 € – 129,14 € 17.351,28 € – 17.428,44 €
Tocilizumab	22.127,17 €
Tocilizumab Methotrexat Gesamt	22.127,17 € 51,98 € – 129,14 € 22.179,15 € – 22.256,31 €
Tofacitinib zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	13.215,49 € 106,40 € 13.321,89 €
Tofacitinib Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	13.215,49 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 13.373,87 € – 13.451,03 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2020)

b2) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist; Upadacitinib in Kombination mit MTX

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Upadacitinib Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	15.640,25 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 15.798,63 € - 15.875,79 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b2	
Abatacept Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	18.672,08 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 18.830,46 € – 18.907,62 €
Adalimumab zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	11.510,19 € 106,40 € 11.616,59 €
Adalimumab Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	11.510,19 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 11.668,57 € – 11.745,73 €
Baricitinib zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	14.328,26 € 106,40 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Gesamt	14.434,66 €
Baricitinib Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	14.328,26 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 14.486,64 € – 14.563,80 €
Certolizumab Pegol zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	19.538,16 € 106,40 € 19.644,56 €
Certolizumab Pegol Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	19.538,16 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 19.696,54 € – 19.773,70 €
Etanercept zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	8.458,79 € 106,40 € 8.565,19 €
Etanercept Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	8.458,79 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 8.617,17 € – 8.694,33 €
Golimumab Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	20.688,36 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 20.846,74 € – 20.923,90 €
Infliximab Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	12.512,92 € - 25.025,83 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 12.671,30 € - 25.261,37 €
Sarilumab	17.299,30 €
Sarilumab Methotrexat Gesamt	17.299,30 € 51,98 € – 129,14 € 17.351,28 € – 17.428,44 €
Tocilizumab	22.127,17 €
Tocilizumab Methotrexat Gesamt	22.127,17 € 51,98 € – 129,14 € 22.179,15 € – 22.256,31 €
Tofacitinib zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	13.215,49 € 106,40 € 13.321,89 €
Tofacitinib Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	13.215,49 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 13.373,87 € – 13.451,03 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2020)

c1) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben; Upadacitinib als Monotherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Upadacitinib	15.640,25 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	15.746,65 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c1	
Abatacept	18.672,08 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	18.830,46 € – 18.907,62 €
Adalimumab	11.510,19 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	11.616,59 €
Adalimumab	11.510,19 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	11.668,57 € – 11.745,73 €
Baricitinib	14.328,26 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	14.434,66 €
Baricitinib	14.328,26 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	14.486,64 € – 14.563,80 €
Certolizumab Pegol	19.538,16 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	19.644,56 €
Certolizumab Pegol	19.538,16 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	19.696,54 € – 19.773,70 €
Etanercept	8.458,79 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	8.565,19 €
Etanercept	8.458,79 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	8.617,17 € – 8.694,33 €
Golimumab	20.688,36 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	20.846,74 € – 20.923,90 €
Infliximab	12.512,92 € - 25.025,83 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	51,98 € – 129,14 € 106,40 € 12.671,30 € - 25.261,37 €
Sarilumab	17.299,30 €
Sarilumab Methotrexat Gesamt	17.299,30 € 51,98 € – 129,14 € 17.351,28 € – 17.428,44 €
Tocilizumab	22.127,17 €
Tocilizumab Methotrexat Gesamt	22.127,17 € 51,98 € – 129,14 € 22.179,15 € – 22.256,31 €
Tofacitinib zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	13.215,49 € 106,40 € 13.321,89 €
Tofacitinib Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	13.215,49 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 13.373,87 € – 13.451,03 €
Rituximab Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	6.708,32 € - 13.416,64 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 6.866,70 € – 13.652,18 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2020)

c2) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben; Upadacitinib in Kombination mit MTX (c2A und c2B)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Upadacitinib Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	15.640,25 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 15.798,63 € - 15.875,79 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c2 (c2A und c2B)	
Abatacept Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	18.672,08 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 18.830,46 € – 18.907,62 €
Adalimumab zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	11.510,19 € 106,40 € 11.616,59 €
Adalimumab Methotrexat	11.510,19 € 51,98 € – 129,14 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	106,40 € 11.668,57 € – 11.745,73 €
Baricitinib zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	14.328,26 € 106,40 € 14.434,66 €
Baricitinib Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	14.328,26 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 14.486,64 € – 14.563,80 €
Certolizumab Pegol zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	19.538,16 € 106,40 € 19.644,56 €
Certolizumab Pegol Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	19.538,16 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 19.696,54 € – 19.773,70 €
Etanercept zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	8.458,79 € 106,40 € 8.565,19 €
Etanercept Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	8.458,79 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 8.617,17 € – 8.694,33 €
Golimumab Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	20.688,36 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 20.846,74 € – 20.923,90 €
Infliximab Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	12.512,92 € - 25.025,83 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 12.671,30 € - 25.261,37 €
Sarilumab	17.299,30 €
Sarilumab Methotrexat Gesamt	17.299,30 € 51,98 € – 129,14 € 17.351,28 € – 17.428,44 €
Tocilizumab	22.127,17 €
Tocilizumab Methotrexat Gesamt	22.127,17 € 51,98 € – 129,14 € 22.179,15 € – 22.256,31 €
Tofacitinib zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	13.215,49 € 106,40 € 13.321,89 €
Tofacitinib Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	13.215,49 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 13.373,87 € – 13.451,03 €
Rituximab	6.708,32 € - 13.416,64 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	6.866,70 € – 13.652,18 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2020)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
entfällt				
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b				
Infliximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	6,5	461,50 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c				
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	2 - 4	142 - 284,00 €
Infliximab			6,5	461,50 €

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 16. Juli 2020 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 16. Juli 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken