

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Upadacitinib (RINVOQ®)*

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 16.01.2020

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
1.1 Administrative Informationen.....	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel.....	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	11
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	33
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	37
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	45

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	8
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	8
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	9
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	11
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse und Zusatznutzen für die Studie SELECT COMPARE.....	18
Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse und Zusatznutzen für die Studie SELECT CHOICE .....	23
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-11: Zusammenfassung der positiven und negativen Effekte von Upadacitinib gegenüber Adalimumab aus der Studie SELECT COMPARE.....	29
Tabelle 1-12: Zusammenfassung der positiven und negativen Effekte von Upadacitinib gegenüber Abatacept aus der Studie SELECT CHOICE.....	31
Tabelle 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	35
Tabelle 1-14: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	36
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	37
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete) .....	38
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	38
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	39
Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	40
Tabelle 1-20: Überwachung der Laborparameter .....	46

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACR	American College of Rheumatology
ALC	absolute Lymphozytenzahl (absolute lymphocyte count)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	absolute Neutrophilenzahl (absolute neutrophil count)
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Fläche unter der Kurve (area under the curve)
bDMARD	biologisches DMARD (biological DMARD)
CDAI	clinical disease activity index
C <sub>max</sub>	maximale Plasmakonzentration
CRP	C-reaktives Protein
csDMARD	konventionelles synthetisches DMARD (conventional synthetic DMARD)
CYP	Cytochrom P450
DAS	disease activity score
DMARD	krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (disease-modifying anti-rheumatic drug)
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EQ-5D	EuroQoL-5 dimension
ESR	Erythrozytensedimentationsrate (erythrocyte sedimentation rate)
EU	Europäische Union
FACIT-F	functional assessment of chronic illness therapy – fatigue
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HAQ-DI	health assessment questionnaire – disability index
Hb	Hämoglobin
HDL	high-density lipoprotein
HR	Hazard-Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JAK	Januskinase
KI	Konfidenzintervall
LDA	niedrige Krankheitsaktivität (low disease activity)
LDL	low-density lipoprotein
LE	Lungenembolie
MCS	mental health component summary score
MTX	Methotrexat
MWD	Mittelwertdifferenz
NMSC	Nicht-Melanom-Hautkrebs (non-melanoma skin cancer)
PAP	Schmerzbeurteilung durch den Patienten (patient's assessment of pain)
PCS	physical health component summary score
PT	preferred term
PtGADA	patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (patient's global assessment of disease activity)
RA	rheumatoide Arthritis
RNA	Ribonukleinsäure
RR	relatives Risiko
SDAI	simplified disease activity index
SF-36	short form – 36 (Version 2.0)
SGB	Sozialgesetzbuch
SJC	Anzahl geschwollener Gelenke (swollen joint count)
SOC	Systemorganklasse (system organ class)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
STAT	Transkriptionsfaktor (signal transducers and activators of transcription)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TB	Tuberkulose
TJC	Anzahl druckschmerzhafter Gelenke (tender joint count)
TNF	Tumornekrosefaktor
TYK	Tyrosinkinase
tsDMARD	zielgerichtetes synthetisches DMARD (targeted synthetic DMARD)
TVT	tiefe Venenthrombose
UE	unerwünschtes Ereignis
UESI	unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
VAS	visuelle Analogskala (visual analogue scale)
VerfO	Verfahrensordnung (des G-BA)
ZVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
<b>Anschrift:</b>	Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

<b>Name:</b>	Ulrike Manzke
<b>Position:</b>	Lead HTA & Health Outcomes
<b>Adresse:</b>	Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden
<b>Telefon:</b>	0611 1720-4022
<b>Fax:</b>	0611 1720-494022
<b>E-Mail:</b>	ulrike.manzke@abbvie.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
<b>Anschrift:</b>	Knollstraße 67061 Ludwigshafen

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)*

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Upadacitinib
<b>Handelsname:</b>	RINVOQ®
<b>ATC-Code:</b>	L04AA44
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

*Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)*

Im Mittelpunkt der rheumatoiden Arthritis (RA) stehen proinflammatorische Zytokine, die durch Überexpression das Entzündungsgeschehen aufrechterhalten und vorantreiben. Eine Vielzahl dieser Zytokine sowie unterschiedliche Wachstumsfaktoren nutzen für die intrazelluläre Informationsweitergabe den Januskinase (JAK)-signal-transducers-and-activators-of-transcription (STAT)-Signalweg, der eine zentrale Rolle bei der Regulierung grundlegender biologischer Prozesse wie Immunreaktionen einschließlich Entzündungsprozessen, Zellproliferation und -differenzierung sowie Apoptose und Hämatopoese einnimmt.

Upadacitinib ist ein selektiver und reversibler JAK-Inhibitor. In humanzellbasierten Assays inhibiert Upadacitinib bevorzugt JAK1- oder JAK1/3-Signalwege im Vergleich zu anderen Zytokin-Signalwegen, die über JAK2-Dimere vermittelt werden. Ziel der Entwicklung von Upadacitinib war das Erreichen eines optimierten Nutzen-Risikoprofils, d. h. hohe klinische Wirksamkeit durch gezielte Hemmung von Entzündungssignalen und gleichzeitig geringe Effekte auf die Hämatopoese sowie Immunüberwachung und Lymphozytenfunktion.

Zur Behandlung der RA werden krankheitsmodifizierende Antirheumatika (disease modifying antirheumatic drugs, DMARDs) eingesetzt, wobei zwischen synthetischen DMARDs und biologischen DMARDs (biological DMARDs, bDMARDs) unterschieden wird. Bei den bDMARDs handelt es sich um Antikörper oder Rezeptorkonstrukte zur Blockade einzelner Zytokine oder Zytokinrezeptoren. In einigen Fällen sind bDMARDs spezifisch gegen T- oder

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

B-Zellen gerichtet. Bei den synthetischen DMARDs kann man die konventionellen synthetischen DMARDs (conventional synthetic DMARDs, csDMARDs) mit unspezifischer immunsuppressiver Wirkung und die neuen zielgerichteten synthetischen DMARDs (targeted synthetic DMARDs, tsDMARDs) unterscheiden. Die derzeitigen einzigen zugelassenen Vertreter der Klasse der tsDMARDs, Upadacitinib, Baricitinib und Tofacitinib, sind zur peroralen Gabe verfügbar und greifen als selektive JAK-Inhibitoren in den intrazellulären JAK-STAT-Signalweg ein. Zwischen den Wirkstoffen bestehen Unterschiede hinsichtlich ihrer Selektivität für die einzelnen Vertreter der JAK-Familie JAK1, JAK2, JAK3 und Tyrosinkinase (TYK) 2. Tofacitinib ist ein Pan-JAK-Inhibitor, welcher in Enzym-Assays JAK1, JAK2, JAK3, sowie in geringerem Maße TYK2 hemmt, während Baricitinib primär sowohl JAK1 als auch JAK2 inhibiert. Upadacitinib hingegen inhibiert in humanzellbasierten Assays bevorzugt JAK1- oder JAK1/3-Signalwege im Vergleich zu anderen Zytokin-Signalwegen, die über JAK2-Paare vermittelt werden.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
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.	16.12.2019	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	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.	
	<b>Population A</b>	
	Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren <sup>b</sup> vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs <sup>c</sup> , inklusive Methotrexat (MTX)) ansprechen oder diese nicht vertragen haben	Alternative klassische DMARDs <sup>c</sup> , sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie
	<b>Population B</b>	
	Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs <sup>d</sup> (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist	bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder -Ungeeignetheit)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
	<b>Population C</b>	
	Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben	Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab 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
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung</p> <p>b: Ungünstige Prognosefaktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nachweis von Autoantikörpern (z. B. Nachweis von Rheumafaktor, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid-Antigene)</li> <li>- Hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS bzw. DAS28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z. B. C-reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate)</li> <li>- Frühes Auftreten von Gelenkerosionen</li> </ul> <p>c: Entspricht im vorliegenden Dossier einem konventionellen synthetischen DMARD (csDMARD)</p> <p>d: Entspricht im vorliegenden Dossier einem biologischen DMARD (bDMARD)</p> <p>bDMARD: biologisches DMARD; csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD; DAS: disease activity score; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; MTX: Methotrexat; tsDMARD: zielgerichtetes synthetisches DMARD</p>		

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) wurde in einem Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) am 02. April 2019 (Beratungsanforderung: 2019-B-026) festgelegt. Die Festlegung der ZVT in der vorliegenden Indikation war zuvor bereits Gegenstand eines initialen Beratungsgesprächs mit dem G-BA am 07. September 2016 (Beratungsanforderung: 2016-B-095) und wurde weiterhin mit Schreiben vom 07. November 2017 (Vorgangsnummer: 2017-B-207-z) aktualisiert.

Die AbbVie Deutschland GmbH stimmt der Festlegung der ZVT durch den G-BA zu.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

### **Population A: Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD, inklusive MTX ansprachen oder diese nicht vertragen haben**

Für Population A wurde anhand von Fragestellung 1 keine Evidenz für einen direkten Vergleich identifiziert.

### **Population B: Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist**

Der Zusatznutzen von Upadacitinib im Vergleich zu Adalimumab wird auf Basis der direkt vergleichenden Studie SELECT COMPARE (M14-465) für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist (Population B), abgeleitet.

Bei der Studie SELECT COMPARE handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie, die die Sicherheit und Wirksamkeit von Upadacitinib (15 mg täglich) im Vergleich zu Placebo und Adalimumab (40 mg alle 14 Tage) untersucht. Die Studie wird bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA mit stabiler MTX-Basistherapie und unzureichendem Ansprechen auf die MTX-Therapie durchgeführt. Insgesamt wurden 1.629 Patienten in der Studie SELECT COMPARE in einem Verhältnis von 2:1:2 in die drei Behandlungsarme randomisiert (Upadacitinib: N = 651; Adalimumab: N = 327; Placebo: N = 651). Die Dauer der Studie betrug in der ersten verblindeten Periode 48 Wochen und wird in der zweiten entblindeten Periode bis zu 5 Jahre fortgesetzt. Primärer Endpunkt für die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) war der Anteil der Patienten mit klinischer Remission nach disease activity score 28 – C-reaktives Protein (DAS28-CRP) < 2,6 zu Woche 12, primärer Endpunkt für die U.S. Food and Drug Administration (FDA) war der Anteil der Patienten mit American College of Rheumatology (ACR) 20-Ansprechen zu Woche 12.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Im folgenden Abschnitt werden zusammenfassend für die Morbidität und Lebensqualität nur die Endpunkte zur Hauptanalyse zu Woche 26 dargestellt, bei denen ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied besteht und von denen ein Zusatznutzen abgeleitet wird. Bezüglich der Verträglichkeit werden alle übergeordneten Endpunktkategorien (der UEs, SUEs, zum Therapieabbruch führende UEs, UEs mit Schweregrad, UE die zum Tod führten) und weitere UEs aufgeführt.

***Mortalität***

Bei der RA handelt es sich um eine chronische Erkrankung, die dank moderner Therapiemöglichkeiten in der Regel nicht akut lebensbedrohlich ist. Daher ist die Betrachtung der Mortalität als prädefinierter Studienendpunkt in dieser Indikation nicht üblich. Die Ergebnisse zur Mortalität werden somit im Rahmen der Darstellung der unerwünschten Ereignisse (UEs) berichtet. Diese beruhen auf der Anzahl aller Todesfälle, die während der Beobachtungsdauer aufgetreten sind.

***Morbidität******Klinische Remission***

Im Behandlungsarm mit Upadacitinib erreichten Patienten etwa eineinhalb Mal häufiger eine klinische Remission als im Vergleichsarm mit Adalimumab. Dieser statistisch signifikante Vorteil für Upadacitinib zeigte sich in allen Operationalisierungen und über alle betrachteten Zeitpunkte hinweg. Zum primär herangezogenen Zeitpunkt 26 Wochen nach Therapiebeginn erreichten unter der Behandlung mit Upadacitinib 23 % der Patienten im Upadacitinib-Arm und ca. 14 % der Patienten im Adalimumab-Arm einen clinical disease activity index (CDAI)  $\leq 2,8$  (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,67 [1,23; 2,27]; p = 0,001). Auch nach dem simplified disease activity index (SDAI) waren ca. 24 % der Patienten im Upadacitinib-Arm und ca. 14 % der Patienten im Adalimumab-Arm zu Woche 26 in Remission (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,75 [1,29; 2,38]; p < 0,001). Ebenso unter Heranziehen der strengeren Booleschen Remissionskriterien erreichten unter Upadacitinib signifikant mehr Patienten eine Remission (Remissionsraten von ca. 18 % im Upadacitinib-Arm und ca. 10 % im Adalimumab-Arm, RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,84 [1,27; 2,65]; p = 0,001).

***Niedrige Krankheitsaktivität***

Unter der Therapie mit Upadacitinib erreichten Patienten deutlich häufiger den Zustand einer niedrigen Krankheitsaktivität (low disease activity, LDA) als im Vergleichsarm mit Adalimumab. Dieser statistisch signifikante Vorteil für Upadacitinib zeigte sich in allen Operationalisierungen und über alle betrachteten Zeitpunkte hinweg. Zum primär herangezogenen Zeitpunkt 26 Wochen nach Therapiebeginn erreichten mehr als die Hälfte der Patienten (ca. 53 %) im Upadacitinib-Arm einen CDAI  $\leq 10$ , im Adalimumab-Arm erreichten ca. 38 % der Patienten diesen Endpunkt (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,38 [1,18; 1,61]; p < 0,001). Auch bei der Bewertung der Krankheitsaktivität mittels SDAI und DAS28-CRP erfüllten vergleichbare Anteile an Patienten die jeweiligen Kriterien für eine LDA: ca. 54 % bzw. 55 % der Patienten im Upadacitinib-Arm und jeweils ca. 39 % im Adalimumab-Arm hatten eine LDA zu Woche 26. Der Unterschied in der LDA zwischen den Gruppen war dabei jeweils

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

statistisch signifikant zugunsten von Upadacitinib: RR [95 %-KI]; p-Wert: SDAI 1,39 [1,19; 1,62]  $p < 0,001$ ; DAS28-CRP 1,42 [1,22; 1,66];  $p < 0,001$ . Bei Betrachtung des DAS28-Erythrozytensedimentationsrate (ESR) zeigten sich in beiden Behandlungsarmen etwas geringere Anteile (ca. 40 % im Upadacitinib-Arm, ca. 28 % im Adalimumab-Arm) an Patienten mit LDA, die Effektgröße ist jedoch vergleichbar und statistisch signifikant zugunsten von Upadacitinib (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,43 [1,17; 1,75];  $p < 0,001$ ).

*Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)*

Eine Verbesserung des health assessment questionnaire – disability index (HAQ-DI) um  $\geq 0,22$  Punkte wurde zu Woche 26 von ca. 61 % der Patienten im Upadacitinib-Arm und von ca. 53 % der Patienten im Adalimumab-Arm erreicht. Der Behandlungsunterschied ist von statistischer Signifikanz zugunsten von Upadacitinib (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,15 [1,02; 1,30];  $p = 0,021$ ).

*Gelenksymptome (TJC28  $\leq 1$  und SJC28  $\leq 1$ )*

Die Untersuchung von 28 definierten Gelenken auf Druckschmerzhaftigkeit (tender joint count 28, TJC28) zeigt zum Hauptanalysezeitpunkt (Woche 26) einen statistisch signifikanten Behandlungseffekt zugunsten der Behandlung mit Upadacitinib im Erreichen von TJC28  $\leq 1$  (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,38 [1,14; 1,67];  $p = 0,001$ ). Der Anteil der Patienten, die ein oder kein betroffenes Gelenk im TJC28 angaben, lag mit ca. 40 % im Upadacitinib-Arm gegenüber ca. 29 % im Adalimumab-Arm deutlich höher. Für die Anzahl geschwollener Gelenke  $\leq 1$  (swollen joint count 28, SJC28) zeigt sich zum Hauptanalysezeitpunkt (Woche 26) ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten der Behandlung mit Upadacitinib (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,38 [1,17; 1,62];  $p < 0,001$ ). Fast die Hälfte der Patienten (ca. 49 %) im Upadacitinib-Arm hatten höchstens ein geschwollenes Gelenk, der Anteil der Patienten mit SJC28  $\leq 1$  im Adalimumab-Arm liegt zu diesem Zeitpunkt bei ca. 36 %.

*Fatigue (FACIT-F)*

Eine Verbesserung des functional assessment of chronic illness therapy – fatigue (FACIT-F) um  $\geq 4$  Punkte wurde zu Woche 26 von ca. 56 % der Patienten im Upadacitinib-Arm und von ca. 46 % der Patienten im Adalimumab-Arm erreicht. Der Vorteil der Behandlung zugunsten von Upadacitinib ist statistisch signifikant (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,22 [1,07; 1,40];  $p = 0,004$ ).

*Schmerz (PAP)*

Eine Verbesserung hinsichtlich des Schmerzes gemessen anhand einer Verbesserung der Schmerzbeurteilung durch den Patienten (patient's assessment of pain, PAP) um  $\geq 11,9$  mm wurde zu Woche 26 von ca. 72 % der Patienten im Upadacitinib-Arm und von ca. 62 % der Patienten im Adalimumab-Arm erreicht und ist von statistischer Signifikanz zugunsten von Upadacitinib (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,16 [1,05; 1,28];  $p = 0,003$ ).

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

#### ***SF-36***

Sowohl im physical health component summary score (PCS) als auch im mental health component summary score (MCS) zeigen sich positive Effekte der Behandlung mit Upadacitinib gegenüber der Behandlung mit Adalimumab, im PCS erreichen diese hinsichtlich einer Verbesserung um  $\geq 5$  Punkte zu Woche 26 statistische Signifikanz zugunsten von Upadacitinib (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,17 [1,02; 1,33];  $p = 0,024$ ). Die Ergebnisse des SF-36 MCS verfehlen die statistische Signifikanzschwelle. Die Effektschätzer zeigen dennoch einen gleichgerichteten Effekt zugunsten von Upadacitinib.

#### ***Verträglichkeit***

Bei Betrachtung aller übergeordneter Endpunktkategorien der Verträglichkeit (der UEs, schwerwiegenden UEs [SUEs], zum Therapieabbruch führenden UEs, UEs mit Schweregrad, UEs, die zum Tod führten), zeigen sich bei der Betrachtung der Zeit bis zum ersten jeweiligen Ereignis keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei den UEs von speziellem Interesse (UESI) (unabhängig vom Schweregrad und nicht schwere UEs) treten statistisch signifikante Effekte auf, allerdings besteht bei keinem der präspezifizierten UESI mit Relevanz für den Patienten ein Behandlungseffekt, der die Irrelevanzschwelle in Anlehnung an die Methodik des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) übersteigt. Bei den SUEs von speziellem Interesse zeigen sich keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Betrachtung von häufigen UEs nach Systemorganklasse (system organ class, SOC)/preferred term (PT) traten in keiner SOC und keinem PT schwere UEs (schwer oder lebensbedrohlich nach Einschätzung des Prüfarztes) oder SUEs mit einer Häufigkeit von mindestens 5 % der Patienten oder bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % in einem Studienarm und einem statistisch signifikanten Behandlungseffekt auf.

Bei der Betrachtung der häufigen UEs nach SOC und PT unabhängig vom Schweregrad zeigen sich vereinzelt Effekte, die sowohl zum Vorteil als auch zum Nachteil für Upadacitinib sind. So wurden im Vergleich zu einer Adalimumab-Behandlung unter Upadacitinib vermehrt Infektionen der oberen Atemwege und Gastroenteritis (zwei PTs innerhalb der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen) festgestellt. Diese wurden aber bis auf jeweils einen Fall von den Prüfarzten als mild bzw. moderat kategorisiert und führten zudem nicht zu einem Abbruch der Upadacitinib-Therapie. Vorteile zugunsten einer Upadacitinib-Therapie zeigten sich hingegen in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort sowie in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes.

Bei den aufgetretenen Todesfällen zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen**Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse und Zusatznutzen für die Studie  
SELECT COMPARE

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Effektschätzer bzw. Mittelwertdifferenz [95 %-KI]  p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Upa- dacinib	Ada- limumab		
<b>Mortalität<sup>a</sup></b>				
<b>Morbidität</b>				
<i>klinische Remission</i>				
Anteil der Patienten mit CDAI ≤ 2,8	150/651 (23,0)	45/327 (13,8)	RR: 1,67 [1,23; 2,27] p = 0,001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anteil der Patienten mit SDAI ≤ 3,3	158/651 (24,3)	45/327 (13,8)	RR: 1,75 [1,29; 2,38] p < 0,001	
Anteil der Patienten mit Boolescher Remission	117/651 (18,0)	32/327 (9,8)	RR: 1,84 [1,27; 2,65] p = 0,001	
<i>niedrige Krankheitsaktivität</i>				
Anteil der Patienten mit CDAI ≤ 10	343/651 (52,7)	125/327 (38,2)	RR: 1,38 [1,18; 1,61] p < 0,001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anteil der Patienten mit SDAI ≤ 11	351/651 (53,9)	127/327 (38,8)	RR: 1,39 [1,19; 1,62] p < 0,001	
Anteil der Patienten mit DAS28-CRP ≤ 3,2	356/651 (54,7)	126/327 (38,5)	RR: 1,42 [1,22; 1,66] p < 0,001	
Anteil der Patienten mit DAS28-ESR ≤ 3,2	257/651 (39,5)	90/327 (27,5)	RR: 1,43 [1,17; 1,75] p < 0,001	
<i>körperlicher Funktionsstatus</i>				
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des HAQ-DI um ≥ 0,22	398/651 (61,1)	173/327 (52,9)	RR: 1,15 [1,02; 1,30] p = 0,021	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
<i>Gelenksymptome</i>				
Anteil der Patienten mit TJC28 ≤ 1	263/651 (40,4)	96/327 (29,4)	RR: 1,38 [1,14; 1,67] p = 0,001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anteil der Patienten mit SJC28 ≤ 1	320/651 (49,2)	117/327 (35,8)	RR: 1,38 [1,17; 1,62] p < 0,001	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Effektschätzer bzw. Mittelwertdifferenz [95 %-KI]  p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Upa- dacinib	Ada- limumab		
<i>Fatigue</i>				
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des FACIT-F um $\geq 4$	367/651 (56,4)	151/327 (46,2)	RR: 1,22 [1,07; 1,40] p = 0,004	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
<i>Schmerz</i>				
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PAP $\geq 11,9$	469/651 (72,0)	203/327 (62,1)	RR: 1,16 [1,05; 1,28] p = 0,003	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
<b>Lebensqualität</b>				
<i>gesundheitsbezogene Lebensqualität</i>				
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 (PCS) $\geq 5$	361/651 (55,5)	155/327 (47,4)	RR: 1,17 [1,02; 1,33] p = 0,024	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 (MCS) $\geq 5$	262/651 (40,2)	110/327 (33,6)	RR: 1,19 [1,00; 1,43] p = 0,052	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Verträglichkeit</b>				
<i>Gesamtraten (Ereigniszeitanalyse mit Zensierung bei Therapiewechsel oder Datenschnitt 06. Juli 2018)</i>				
UEs	488/650 (75,1)	224/327 (68,5)	HR: 1,09 [0,93; 1,28] p = 0,277	Zusatznutzen nicht belegt
SUEs	44/650 (6,8)	27/327 (8,3)	HR: 0,72 [0,45; 1,17] p = 0,183	
Abbrüche wegen UEs	36/650 (5,5)	23/327 (7,0)	HR: 0,72 [0,42; 1,21] p = 0,208	
UEs mit Schweregrad $\leq 2$	483/650 (74,3)	222/327 (67,9)	HR: 1,09 [0,93; 1,27] p = 0,317	
UEs mit Schweregrad $\geq 3$	52/650 (8,0)	21/327 (6,4)	HR: 1,13 [0,68; 1,88] p = 0,632	
UEs, die zum Tod führten	4/650 (0,6)	2/327 (0,6)	HR: 0,84 [0,15; 4,58] p = 0,837	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Effektschätzer bzw. Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Upadacitinib	Adalimumab		
<i>weitere UE (Ereigniszeitanalyse mit Zensierung bei Therapiewechsel oder Datenschnitt 06. Juli 2018)</i>				
PT Infektion der oberen Atemwege	60/650 (9,2)	10/327 (3,1)	HR: 2,86 [1,47; 5,60] p = 0,001	Zusatznutzen nicht belegt
PT Gastroenteritis	25/650 (3,8)	2/327 (0,6)	HR: 5,78 [1,37; 24,42] p = 0,007	
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	47/650 (7,2)	40/327 (12,2)	HR: 0,52 [0,34; 0,80] p = 0,002	
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	39/650 (6,0)	38/327 (11,6)	HR: 0,46 [0,30; 0,72] p = 0,001	
<p>a: Betrachtung im Rahmen der UE</p> <p>Ein relatives Risiko größer Eins stellt einen Vorteil von Upadacitinib dar. Bei den Ergebnissen der Verträglichkeit stellen Hazard-Ratios von kleiner Eins einen Vorteil von Upadacitinib dar.</p> <p>CDAI: clinical disease activity index; CRP: C-reaktives Protein; DAS: disease activity score; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; FACIT-F: functional assessment of chronic illness therapy – fatigue; HAQ-DI: health assessment questionnaire – disability index; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; MCS: mental health component summary score; PAP: Schmerzbeurteilung durch den Patienten; PCS: physical health component summary score; PT: preferred term; SDAI: simplified disease activity index; SF-36: short form – 36; SJC: Anzahl geschwollener Gelenke; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TJC: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>				

**Population C: Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben**

Der Zusatznutzen von Upadacitinib im Vergleich zu Abatacept wird auf Basis der direkt vergleichenden Studie SELECT CHOICE (M15-925) für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben (Population C), abgeleitet.

Insgesamt wurden 613 Patienten in der Studie SELECT CHOICE im Verhältnis von 1:1 in die beiden Behandlungsarme randomisiert (Upadacitinib: N = 304; Abatacept: N = 309). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach vorheriger bDMARD-Behandlung (Therapieversagen auf 1 oder 2 bDMARDs mit demselben Wirkmechanismus, andere). Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren über die gesamte bewertungsrelevante

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

erste Studienperiode (mindestens 24 Wochen, bzw. bis alle Patienten die erste Studienperiode abgeschlossen hatten) verblindet.

Im folgenden Abschnitt werden für die Morbidität und Lebensqualität nur die Endpunkte dargestellt, bei denen ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zu Woche 24 besteht und von denen ein Zusatznutzen abgeleitet wird. Bezüglich der Verträglichkeit werden alle übergeordneten Endpunktkategorien (der UEs, SUEs, zum Therapieabbruch führende UEs, UE mit Schweregrad, UE die zum Tod führten) und weitere UEs aufgeführt.

***Mortalität***

Bei der RA handelt es sich um eine chronische Erkrankung, die dank moderner Therapiemöglichkeiten in der Regel nicht akut lebensbedrohlich ist. Daher ist die Betrachtung der Mortalität als prädefinierter Studienendpunkt in dieser Indikation nicht üblich. Die Ergebnisse zur Mortalität werden daher im Rahmen der Darstellung der UEs berichtet. Diese beruhen auf der Anzahl aller Todesfälle, die während der Beobachtungsdauer aufgetreten sind.

***Morbidität******Klinische Remission***

Unter der Behandlung mit Upadacitinib erreichten Patienten in der Studie SELECT CHOICE zu Woche 24 etwa eineinhalb Mal häufiger eine klinische Remission als im Vergleichsarm mit Abatacept. Bei Betrachtung des SDAI  $\leq 3,3$  (Remissionsraten von ca. 23 % im Upadacitinib-Arm und von ca. 14 % im Abatacept-Arm) ist der Behandlungseffekt statistisch signifikant zugunsten der Behandlung mit Upadacitinib (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,62 [1,08; 2,42]; p = 0,020). Auf Basis der Anhebungsregel bestand auch für die Betrachtung des CDAI  $\leq 2,8$  ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten der Behandlung mit Upadacitinib (85 %-KI: [1,08; 1,92]). Der konsistent numerische Vorteil der Upadacitinib Therapie im Erreichen einer Booleschen Remission stützt dieses Ergebnis. In Bezug auf den DAS28-CRP sind die Ergebnisse über den numerischen Vorteil hinaus statistisch signifikant zugunsten von Upadacitinib (ca. 52 % der Patienten mit DAS28-Remission) im Vergleich zu Abatacept (ca. 33 %).

***Niedrige Krankheitsaktivität***

Unter der Behandlung mit Upadacitinib erreichten Patienten in der Studie SELECT CHOICE zu Woche 24 deutlich häufiger eine LDA als im Vergleichsarm mit Abatacept. Im Upadacitinib-Arm erreichten in allen herangezogenen Scores etwa 10 % mehr Patienten eine LDA als im Vergleichsarm mit Abatacept. Bei Betrachtung des SDAI  $\leq 11$ , DAS28-CRP  $\leq 3,2$  und des DAS28-ESR  $\leq 3,2$  (ca. 63, 66 und 49 % der Patienten im Upadacitinib-Arm, ca. 54, 49 und 37 % der Patienten im Abatacept-Arm mit LDA) ist der Behandlungseffekt statistisch signifikant zugunsten der Behandlung mit Upadacitinib (RR [95 %-KI]; p-Wert: SDAI 1,18 [1,00; 1,38]; p = 0,045; DAS28-CRP 1,35 [1,15; 1,59]; p < 0,001; DAS28-ESR 1,34 [1,08; 1,67]; p = 0,008). Der konsistent numerische Vorteil zugunsten der Behandlung von Upadacitinib im Erreichen eines CDAI  $\leq 10$  stützt dieses Ergebnis.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Gelenksymptome (TJC28  $\leq$  1 und SJC28  $\leq$  1)*

Die Analyse des TJC28 zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungseffekt zugunsten der Behandlung mit Upadacitinib (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,28 [1,03; 1,59]; p = 0,025). Der Anteil der Patienten, die zum Hauptanalysezeitpunkt ein oder kein betroffenes Gelenk im TJC28 haben liegt mit ca. 49 % im Upadacitinib-Arm gegenüber ca. 38 % im Abatacept-Arm deutlich höher. In der Analyse des SJC28 zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten der Behandlung mit Upadacitinib: Unter Behandlung mit Upadacitinib erreichten ca. 59 % der Patienten einen SJC  $\leq$  1 versus ca. 52 % der Patienten mit SJC  $\leq$  1 unter Abatacept-Therapie.

*Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

In der Studie SELECT CHOICE zeigte sich ein statistisch signifikanter positiver Effekt der Behandlung mit Upadacitinib hinsichtlich des allgemeinen Gesundheitszustands gemessen anhand der EQ-5D VAS (Mittelwertdifferenz [95 %-KI]; p-Wert: 4,10 [0,43; 7,77]; p = 0,027).

**Verträglichkeit**

In der Studie SELECT CHOICE zeigte sich bei den UEs aller Schweregrade ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt von Upadacitinib im Vergleich zu Abatacept (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,17 [1,01; 1,36]; p = 0,040). Bei 148 Patienten (66,4 %) trat unter Upadacitinib mindestens ein UE unabhängig vom Schweregrad auf, im Abatacept-Arm war dies bei 122 Patienten (56,7 %) der Fall. Diese Kategorie umfasst UE aller Schweregrade, wobei der überwiegende Teil der UE vom Schweregrad  $\leq$  2 (nicht schwere UE) ist. Weiterhin werden auch nicht patientenrelevante Ereignisse eingeschlossen. Insgesamt wird dieser Effekt als nicht bewertungsrelevant angesehen.

Bei den SUEs, zum Therapieabbruch führenden UEs, UEs mit Schweregrad  $\leq$  2 (nicht schwere UE), UEs mit Schweregrad  $\geq$  3 (schwere UE) sowie UEs, die zum Tod führten, zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Ebenfalls traten keine schweren UEs sowie keine SUEs von speziellem Interesse mit einem statistisch signifikanten Behandlungseffekt auf.

Bei häufigen UEs nach SOC und PT sowie UESI (jeweils unabhängig vom Schweregrad) zeigten sich (teilweise nach Anwendung der Anhebungsregel) wenige statistisch signifikante Behandlungseffekte, die aber keine Relevanz für die Abwägung des Nutzens haben, da es sich maßgeblich um nicht schwere und nicht schwerwiegende Ereignisse, die auch nicht zu vermehrtem Behandlungsabbruch führten, handelt.

Bei schweren UEs und SUEs trat in keiner SOC und keinem PT mit einer Häufigkeit von mindestens 5 % oder bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt auf. Ein Zusatznutzen von Upadacitinib kann demzufolge nicht abgeleitet werden.

Bei den wenigen aufgetretenen Todesfällen zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen**Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse und Zusatznutzen für die Studie  
SELECT CHOICE

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Effektschätzer bzw. Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Upa- dacinib	Abata- cept		
<b>Mortalität<sup>a</sup></b>				
<b>Morbidität</b>				
<i>klinische Remission</i>				
Anteil der Patienten mit CDAI ≤ 2,8	51/223 (22,9)	34/215 (15,8)	RR: 1,44; [0,97; 2,13] p = 0,068 85 %-KI AHR <sub>15</sub> : [1,08; 1,92]	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anteil der Patienten mit SDAI ≤ 3,3	52/223 (23,3)	31/215 (14,4)	RR: 1,62; [1,08; 2,42] p = 0,020	
Anteil der Patienten mit Boolescher Remission	38/223 (17,0)	25/215 (11,6)	RR: 1,46; [0,92; 2,34]; p = 0,111	
<i>niedrige Krankheitsaktivität</i>				
Anteil der Patienten mit CDAI ≤ 10	137/223 (61,4)	115/215 (53,5)	RR: 1,15; [0,98; 1,36] p = 0,081	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anteil der Patienten mit SDAI ≤ 11	140/223 (62,8)	115/215 (53,5)	RR: 1,18; [1,00; 1,38] p = 0,045	
Anteil der Patienten mit DAS28-CRP ≤ 3,2	148/223 (66,4)	106/215 (49,3)	RR: 1,35; [1,15; 1,59] p < 0,001	
Anteil der Patienten mit DAS28-ESR ≤ 3,2	110/223 (49,3)	79/215 (36,7)	RR: 1,34; [1,08; 1,67] p = 0,008	
<i>Gelenksymptome</i>				
Anteil der Patienten mit TJC28 ≤ 1	109/223 (48,9)	82/215 (38,1)	RR: 1,28; [1,03; 1,59] p = 0,025	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Anteil der Patienten mit SJC28 ≤ 1	132/223 (59,2)	111/215 (51,6)	RR: 1,15; [0,97; 1,36] p = 0,115	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Effektschätzer bzw. Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Upa- dacinib	Abata- cept		
<i>allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</i>				
EQ-5D VAS	223 <sup>b</sup>	215 <sup>b</sup>	MWD: 4,10; [0,43; 7,77] p = 0,027 Hedges' g: 0,21; [0,02; 0,40] p = 0,029	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
<b>Verträglichkeit</b>				
<i>Gesamtraten</i>				
UEs	148/223 (66,4)	122/215 (56,7)	RR: 1,17; [1,01; 1,36] p = 0,040	Zusatznutzen nicht belegt
SUEs	5/223 (2,2)	1/215 (0,5)	RR: 4,82; [0,57; 40,93] p = 0,149	
Abbrüche wegen UEs	9/223 (4,0)	5/215 (2,3)	RR: 1,74; [0,59; 5,10] p = 0,316	
UEs mit Schweregrad ≤ 2	143/223 (64,1)	122/215 (56,7)	RR: 1,13; [0,97; 1,32] p = 0,116	
UEs mit Schweregrad ≥ 3	12/223 (5,4)	5/215 (2,3)	RR: 2,31; [0,83; 6,46] p = 0,109	
UEs, die zum Tod führten	1/223 (0,4)	0/215 (0,0)	RR: 2,89; [0,12; 70,63] p = 0,515	
<i>weitere UE</i>				
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	88/223 (39,5)	67/215 (31,2)	1,27 [0,98; 1,64] p=0,071 85 %-KI AHR <sub>15</sub> : [1,05; 1,53]	Zusatznutzen nicht belegt
PT Gastroenteritis	11/223 (4,9)	1/215 (0,5)	10,61 [1,38; 81,44] p=0,023	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Effektschätzer bzw. Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Upa- dacinib	Abata- cept		
<p>a: Betrachtung im Rahmen der UEs</p> <p>Bei Ergebnissen zur Morbidität und Lebensqualität stellt ein relatives Risiko größer Eins einen Vorteil von Upadacitinib dar; bei Ergebnissen zur Verträglichkeit stellt ein relatives Risiko kleiner Eins einen Vorteil von Upadacitinib dar. Bei der EQ-5D-VAS stellen Mittelwertdifferenzen größer Null einen Vorteil von Upadacitinib dar. Bei der EQ-5D-VAS stellen Hedges'g größer Null einen Vorteil von Upadacitinib dar.</p> <p>AHR: Anhebungsregel; CDAI: clinical disease activity index; CRP: C-reaktives Protein; DAS: disease activity score; EQ-5D: EuroQoL-5 dimension; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; PT: preferred term; RR: relatives Risiko; SDAI: simplified disease activity index; SJC: Anzahl geschwollener Gelenke; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TJC: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>				

*Geben Sie in Tabelle 1-10 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	<b>Fragestellung 1: Population A</b>	
	Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren <sup>c</sup> vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD (inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben	nein
	<b>Fragestellung 2: Population B</b>	
	Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist	ja, beträchtlich (Hinweis)
	<b>Fragestellung 3: Population C</b>	
Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben	ja, beträchtlich (Hinweis)	
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung</p> <p>b: Angabe „ja“ oder „nein“</p> <p>c: Ungünstige Prognosefaktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nachweis von Autoantikörpern (z. B. Nachweis von Rheumafaktor, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid-Antigene)</li> <li>- Hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS bzw. DAS28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z. B. C-reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate)</li> <li>- Frühes Auftreten von Gelenkerosionen</li> </ul> <p>bDMARD: biologisches DMARD; csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD; DAS: disease activity score; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; MTX: Methotrexat; tsDMARD: zielgerichtetes synthetisches DMARD</p>		

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

**Zusatznutzenableitung von Upadacitinib gegenüber Adalimumab für Population B**

Die vorliegende Studie SELECT COMPARE, die zur Beantwortung der Fragestellung 2 im Dossier verwendet wird, ist eine direkt vergleichende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo- und aktiv kontrollierte Phase-III-Studie der Evidenzstufe Ib (nach § 11 2. Kapitel 3. Abschnitt der Verfahrensordnung [VerfO] des G-BA). Die Studienpopulation entspricht der Fragestellung 2, der Adalimumab-Arm der Studie entspricht der ZVT und kann daher herangezogen werden.

Im vorliegenden Dossier wird für binäre und stetige Endpunkte zur Wirksamkeit Woche 26 als Hauptanalysezeitpunkt dargestellt. Dieser Zeitpunkt entspricht den Anforderungen des G-BA bezüglich des Auswertzeitpunkts bei chronischen Erkrankungen. Gleichzeitig ist der Anteil der Patienten, die bei Visite zu Woche 26 im Rahmen der Rescue-Therapie bereits in den anderen aktiven Therapiearm wechselten, moderat. Der Behandlungswechsel aufgrund mangelnder Wirksamkeit wurde berücksichtigt, indem Patienten nach Behandlungswechsel bei Responderanalysen als Non-Responder gewertet wurden bzw. bei metrischen Auswertungen der letzte Wert vor Behandlungswechsel fortgeschrieben wurde. Da die Verwendung einer Ersetzungsstrategie Unsicherheit birgt, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Bei konsistenten Ergebnissen der Haupt- und Sensitivitätsanalyse wird für die vorliegende Fragestellung 2 auch hinsichtlich der weiteren Endpunkte zur Wirksamkeit ein **Hinweis** für die Aussagekraft der Nachweise zum Zusatznutzen beansprucht. Falls das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse nicht statistisch signifikant ist, wird ein **Anhaltspunkt** für die Aussagesicherheit der Ergebnisse beansprucht.

Zur Beurteilung der Verträglichkeit wurden die UEs mittels Ereigniszeitanalysen analysiert, wobei die Patienten nach Wechsel auf eine Rescue-Therapie bzw. bei Datenschnitt zensiert wurden. Aufgrund des nicht nur geringfügigen Anteils zensierter Werte wird das Verzerrungspotenzial für unerwünschte Ereignisse als hoch bewertet. Für die Beurteilung der Verträglichkeit wird daher ein Anhaltspunkt für die Aussagekraft der Nachweise zum Zusatznutzen beansprucht.

***Morbidität***

Die meisten Patienten der Studie SELECT COMPARE hatten zu Beginn der Studie eine hohe Krankheitsaktivität, eine schwere Einschränkung der körperlichen Funktionsfähigkeit bzw. eine starke Ausprägung der jeweiligen Symptomatik, daher sind die Endpunkte klinische Remission, LDA, körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI), Gelenksymptome, Fatigue und Schmerz der Kategorie schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen zuzuordnen. Mit dem Instrument SF-36 wurden die Endpunkte aus der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität erfasst.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Ergebnisse zur **klinischen Remission**, zu **LDA** und zu **Gelenksymptomen (TJC28  $\leq$  1 und SJC28  $\leq$  1)** stellen im Sinne von § 5 Satz 7 der AM-NutzenV eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung und somit eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens einer Upadacitinib-Behandlung gegenüber einer Adalimumab-Behandlung dar. Die konsistenten Effekte auch in den Sensitivitätsanalysen bezüglich des Therapiewechsels rechtfertigen die Ableitung eines **beträchtlichen Zusatznutzens** in diesen Endpunkten.

Die Ergebnisse zum **körperlichen Funktionsstatus (HAQ-DI)**, zu **Fatigue (FACIT-F)** und zu **Schmerz (PAP)** stellen im Sinne von § 5 Satz 7 der AM-NutzenV eine Verringerung schwerwiegender (bzw. schwerer) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und somit eine für die Patientinnen und Patienten bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens einer Upadacitinib-Behandlung gegenüber einer Adalimumab-Behandlung dar. Dies rechtfertigt die Ableitung eines **geringen Zusatznutzens** in diesen Endpunkten.

***Gesundheitsbezogene Lebensqualität (nach SF-36)***

Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach **SF-36** stellen im Sinne von § 5 Satz 7 der AM-NutzenV eine relevante Verbesserung dar. Es handelt sich somit um eine für die Patientinnen und Patienten bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens einer Upadacitinib-Behandlung gegenüber einer Adalimumab-Behandlung. Dies rechtfertigt die Ableitung eines **geringen Zusatznutzens** auf Basis des PCS in diesem Endpunkt.

***Unerwünschte Ereignisse***

Weder in einer der Hauptkategorien der unerwünschten Ereignisse noch bei den schweren UEs nach SOC und PT bzw. SUEs zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Upadacitinib und der Behandlung mit Adalimumab. Lediglich bei einzelnen häufigen UEs zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, die sowohl zum Vorteil als auch zum Nachteil von Upadacitinib sind. Im Sinne von § 5 Absatz 7 AM-NutzenV kann aufgrund dieser Ergebnisse für Upadacitinib gegenüber Adalimumab weder ein Vor- noch ein Nachteil im Endpunkt unerwünschte Ereignisse festgestellt werden.

***Schlussfolgerung zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen***

Insgesamt ergeben sich zahlreiche positive Effekte für eine Upadacitinib-Therapie aus den Wirksamkeitsendpunkten klinische Remission und niedrige Krankheitsaktivität sowie der Verbesserung des körperlichen Funktionsstatus und der Gelenksymptomatik, der Verringerung von Fatigue und Schmerz und der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Für die Sicherheitsendpunkte zeigt sich mit positiven Effekten auf SOC-Ebene und vereinzelt negativen Effekten auf PT-Ebene bei den häufigen UEs jeglichen Schweregrads ein ausgewogenes Bild.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Gesamtschau der Ergebnisse zeigt sich für Upadacitinib im Vergleich zu Adalimumab ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen**.

Tabelle 1-11: Zusammenfassung der positiven und negativen Effekte von Upadacitinib gegenüber Adalimumab aus der Studie SELECT COMPARE

Positive Effekte	Negative Effekte
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erreichen der klinischen Remission (unabhängig vom Erhebungsinstrument) (<b>Hinweis</b> auf einen <b>beträchtlichen Zusatznutzen</b>)</li> <li>• Erreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität (unabhängig vom Erhebungsinstrument) (<b>Hinweis</b> auf einen <b>beträchtlichen Zusatznutzen</b>)</li> <li>• Verbesserung des Körperlichen Funktionsstatus (HAQ-DI) (<b>Anhaltspunkt</b> für einen <b>geringen Zusatznutzen</b>)</li> <li>• Verbesserung der Gelenksymptome (TJC und SJC) (<b>Hinweis</b> auf einen <b>beträchtlichen Zusatznutzen</b>)</li> <li>• Verbesserung der Fatigue (FACIT-F) (<b>Anhaltspunkt</b> für einen <b>geringen Zusatznutzen</b>)</li> <li>• Verringerung der Schmerzen (PAP) (<b>Hinweis</b> auf einen <b>geringen Zusatznutzen</b>)</li> <li>• Verbesserung der physischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des SF-36 (PCS) (<b>Anhaltspunkt</b> für einen <b>geringen Zusatznutzen</b>)</li> </ul>	-
<p>Im Rahmen der Analyse zu <b>unerwünschten Ereignissen</b> zeigten sich vereinzelt Effekte bei häufigen UEs nach SOC und PT unabhängig vom Schweregrad, die sowohl zum Vorteil (SOC: Beschwerden am Verabreichungsort, SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes) als auch zum Nachteil (PT: Infektionen der oberen Atemwege, PT: Gastroenteritis) für Upadacitinib sind.</p> <p>Im Sinne von § 5 Absatz 7 AM-NutzenV kann aufgrund dieser Ergebnisse für Upadacitinib gegenüber Adalimumab weder ein Vor- noch ein Nachteil im Endpunkt unerwünschte Ereignisse festgestellt werden.</p>	
<p>FACIT-F: functional assessment of chronic illness therapy – fatigue; HAQ-DI: health assessment questionnaire – disability index; PAP: Schmerzbeurteilung durch den Patienten; PCS: physical health component summary score; SF-36: short form – 36; SJC: Anzahl geschwollener Gelenke; TJC: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke</p>	

### **Zusatznutzenableitung von Upadacitinib gegenüber Abatacept für Population C**

Die vorliegende Studie SELECT CHOICE (M15-925), die zur Beantwortung der Fragestellung 3 im Dossier verwendet wird, ist eine direkt vergleichende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktivkontrollierte Phase-III-Studie der Evidenzstufe Ib (nach § 11 2. Kapitel 3. Abschnitt der VerfO des G-BA). Die Studienpopulation der Studie SELECT CHOICE entspricht der Fragestellung 3, der Abatacept-MTX-Arm der Studie entspricht für Patienten, die Abatacept in Kombination mit MTX erhalten haben, der ZVT, daher kann die Teilpopulation der Patienten, die MTX als csDMARD erhalten hat, zur Nutzenbewertung herangezogen werden.

Für die Bewertung des Zusatznutzens wurden die Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit berücksichtigt. Für die Operationalisierung der Kategorien wurden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten verwendet.

Das Verzerrungspotenzial wird für alle Endpunkte als niedrig bewertet.

Im vorliegenden Dossier wird Woche 24 als Analysezeitpunkt dargestellt. Dieser Zeitpunkt entspricht den Anforderungen des G-BA bezüglich des Auswertzeitpunkts bei chronischen Erkrankungen und ist der letzte Zeitpunkt, zu dem Patienten und Behandler verblindet waren. Bei mangelnder Wirksamkeit war eine Optimierung der Hintergrundtherapie vorgesehen, ein Behandlungswechsel war innerhalb dieses Zeitraums nicht vorgesehen. Für die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Für die Beurteilung aller Endpunkte wird ein Hinweis für die Aussagekraft der Nachweise zum Zusatznutzen beansprucht.

#### ***Morbidität***

Die meisten Patienten der Studie SELECT CHOICE hatten zu Beginn der Studie eine hohe Krankheitsaktivität, eine schwere Einschränkung der körperlichen Funktionsfähigkeit bzw. eine starke Ausprägung der jeweiligen Symptomatik, daher sind die Endpunkte klinische Remission, LDA, Gelenksymptome, und allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) der Kategorie schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen zuzuordnen.

Die Ergebnisse zur **klinischen Remission** und zu **LDA** stellen im Sinne von § 5 Satz 7 der AM-NutzenV eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung und somit eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens einer Upadacitinib-Behandlung gegenüber einer Abatacept-Behandlung dar. Dies rechtfertigt die Ableitung eines **beträchtlichen Zusatznutzens** in diesen Endpunkten.

Die Ergebnisse zu **Gelenksymptomatik (TJC28  $\leq$  1 und SJC28  $\leq$  1)** und zum **allgemeinen Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)** stellen im Sinne von § 5 Satz 7 der AM-NutzenV eine Verringerung schwerwiegender (bzw. schwerer) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und somit eine für die Patientinnen und Patienten bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens einer Upadacitinib-Behandlung gegenüber einer Abatacept-Behandlung dar. Dies rechtfertigt die Ableitung eines **geringen Zusatznutzens** in diesen Endpunkten.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

***Unerwünschte Ereignisse***

Weder in einer der Hauptkategorien der unerwünschten Ereignisse noch bei den schweren UEs nach SOC und PT bzw. SUEs zeigte sich ein bewertungsrelevanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Upadacitinib und der Behandlung mit Abatacept. Bei einzelnen häufigen UEs zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, die aber keine Relevanz für die Abwägung des Nutzens haben, da es sich insgesamt maßgeblich um nicht schwere und nicht schwerwiegende Ereignisse handelt, die nicht zu vermehrtem Behandlungsabbruch führten, handelt.

Im Sinne von § 5 Absatz 7 AM-NutzenV kann aufgrund dieser Ergebnisse für Upadacitinib gegenüber Abatacept weder ein Vor- noch ein Nachteil im Endpunkt unerwünschte Ereignisse festgestellt werden.

***Schlussfolgerung zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen***

Insgesamt ergeben sich zahlreiche positive Effekte für eine Upadacitinib-Therapie aus den Wirksamkeitsendpunkten **klinische Remission** und **niedrige Krankheitsaktivität** sowie der **Gelenksymptomatik (TJC28  $\leq$  1 und SJC28  $\leq$  1)**, und des **allgemeinen Gesundheitszustands (EQ-5D VAS)**. Für die Sicherheitsendpunkte zeigte sich ein ausgewogenes Bild ohne fazitrelevanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zeigt sich für Upadacitinib im Vergleich zu Abatacept ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen**.

Tabelle 1-12: Zusammenfassung der positiven und negativen Effekte von Upadacitinib gegenüber Abatacept aus der Studie SELECT CHOICE

Positive Effekte	Negative Effekte
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erreichen der klinischen Remission (nach CDAI und SDAI) (<b>Hinweis</b> auf einen <b>beträchtlichen</b> Zusatznutzen)</li> <li>• Erreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität (nach SDAI, DAS28-CRP und DAS28-ESR) (<b>Hinweis</b> auf einen <b>beträchtlichen</b> Zusatznutzen)</li> <li>• Verbesserung der Gelenksymptome (TJC28 <math>\leq</math> 1) (<b>Hinweis</b> auf einen <b>geringen</b> Zusatznutzen)</li> <li>• Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) (<b>Hinweis</b> auf einen <b>geringen</b> Zusatznutzen)</li> </ul>	-
<p>Hinsichtlich der Verträglichkeit zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Upadacitinib zwischen den Behandlungsgruppen in dem nicht schweren / nicht schwerwiegenden PT Gastroenteritis und der SOC Infektion. Die Unterschiede</p>	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Positive Effekte</b>	<b>Negative Effekte</b>
<p>zwischen den Behandlungsgruppen in allen weiteren relevanten UEs (inklusive schwere und schwerwiegende Ereignisse) waren jeweils nicht statisch signifikant. Insgesamt lässt dies auf Basis dieser Ergebnisse auf ein mit Abatacept vergleichbares Verträglichkeitsprofil schließen. Im Sinne von § 5 Absatz 7 AM-NutzenV kann aufgrund dieser Ergebnisse für Upadacitinib gegenüber Abatacept weder ein Vor- noch ein Nachteil im Endpunkt unerwünschte Ereignisse festgestellt werden.</p>	
<p>EQ-5D: EuroQoL-5 dimension; FACIT-F: functional assessment of chronic illness therapy – fatigue; HAQ-DI: health assessment questionnaire – disability index; PAP: Schmerzbeurteilung durch den Patienten; PCS: physical health component summary score; SF-36: short form – 36; SJC: Anzahl geschwollener Gelenke; TJC: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke; VAS: visuelle Analogskala</p>	

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Die Zielpopulation für die Behandlung mit Upadacitinib sind erwachsene Patienten mit einer mittelschweren bis schweren aktiven RA, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Entsprechend handelt es sich um Patienten, die trotz einer vorangegangenen Behandlung das Therapieziel Remission oder LDA noch nicht erreicht haben. Diese Patienten, für die somit eine Zweit- oder Drittlinientherapie angezeigt ist, werden durch den G-BA in drei Populationen eingeteilt:

**Population A:** Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren<sup>1</sup> vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD (inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben.

**Population B:** Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist.

**Population C:** Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben.

Upadacitinib kann als Monotherapie oder in Kombination mit MTX angewendet werden.

---

<sup>1</sup> Ungünstige Prognosefaktoren:

- Nachweis von Autoantikörpern (z. B. Nachweis von Rheumafaktor, 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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Für viele Patienten mit RA sind trotz verfügbarer Therapieoptionen in Form von csDMARDs, bDMARDs und tsDMARDs das Therapieziel Erreichen und Erhaltung einer Remission bzw. niedrigen Krankheitsaktivität nach wie vor nicht zu erreichen. Entsprechend besteht weiterhin ein hoher Bedarf an neuen, idealerweise oral verfügbaren Arzneimitteln, die besonders Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Therapie (csDMARDs und/oder bDMARDs) angesprochen haben, zusätzliche wirksame Therapieoptionen bieten. Eine solche neue Therapieoption steht mit dem selektiven und reversiblen JAK-Inhibitor Upadacitinib zur Verfügung. Über das gesamte bisher ausgewertete Studienprogramm zeigte Upadacitinib über verschiedene Patientenpopulationen hinweg in Mono- und Kombinationstherapie konsistent hohe Ansprechraten und dabei ein konsistentes Sicherheitsprofil ohne unerwartete Nebenwirkungen. Upadacitinib ist der erste JAK-Inhibitor, der in Kombination mit MTX im direkten Vergleich zum Therapiestandard Adalimumab plus MTX statistisch signifikant höhere Remissionsraten bei einem vergleichbaren Sicherheitsprofil erreichte. Signifikant bessere Wirksamkeitsdaten zeigten sich ebenfalls bei wichtigen patientenrelevanten Endpunkten im direkten Vergleich mit dem Inhibitor der T-Zell-Aktivierung Abatacept in Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen hatten. Diese Ergebnisse speziell zur klinischen Remission und niedrigen Krankheitsaktivität unterstreichen die Bedeutung von Upadacitinib für die Deckung des noch bestehenden medizinischen Bedarfs.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-13 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	Population A: 12.127 - 33.722 Population B: 68.646 – 169.368 Population C: 20.695 – 49.668
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung DMARD: krankheitsmodifizierende Antirheumatika; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; RA: rheumatoide Arthritis</p>		

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-14 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	<b>Population B:</b> Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist	Beträchtlich (Hinweis)	68.646 – 169.368
		<b>Population C:</b> Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben	Beträchtlich (Hinweis)	20.695 – 49.668
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung  bDMARD: biologisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; tsDMARD: zielgerichtetes synthetisches DMARD</p>				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
<b>Zielpopulation:</b> Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.			
A	Upadacitinib in Kombination mit MTX	Upadacitinib: 15.640,25 <sup>b</sup> € Methotrexat: 54,86 - 137,00 € Zusätzliche GKV-Kosten: 328,75 € Summe: 16.023,86 - 16.106,00 €	1.625.909.026,48 - 4.070.920.348,00 €
	Upadacitinib (als Monotherapie)	Upadacitinib: 15.640,25 <sup>b</sup> € Zusätzliche GKV-Kosten: 206,35 € Summe: 15.846,60 €	1.607.922.808,80 - 4.005.354.922,80 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung b: Unter Berücksichtigung der Verordnung zur Änderung der ApBetrO und AMPreisV vom 9.10.2019 DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MTX: Methotrexat, RA: rheumatoide Arthritis			

Geben Sie in Tabelle 1-16 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-15.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
1.607.922.808,80 – 4.070.920.348,00 €
GKV: gesetzliche Krankenversicherung

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Population B	Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist	Upadacitinib: 15.640,25 <sup>b</sup> € Methotrexat: 54,86 - 137,00 € Zusätzliche GKV-Kosten: 328,75 € Summe: 16.023,86 - 16.106,00 €	1.099.973.893,56 - 2.727.841.008,00 €
			Upadacitinib: 15.640,25 <sup>b</sup> € Zusätzliche GKV-Kosten: 206,35 € Summe: 15.846,60 €	1.087.805.703,60 - 2.683.906.948,80 €
	Population C	Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben	Upadacitinib: 15.640,25 <sup>b</sup> € Methotrexat: 54,86 - 137,00 € Zusätzliche GKV-Kosten: 328,75 € Summe: 16.023,86 - 16.106,00 €	331.613.782,70 - 799.952.808,00 €

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
			Upadacitinib: 15.640,25 <sup>b</sup> € Zusätzliche GKV-Kosten: 206,35 € Summe: 15.846,60 €	327.945.387,00 - 787.068.928,80 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung</p> <p>b: Unter Berücksichtigung der Verordnung zur Änderung der ApBetrO und AMPPreisV vom 9.10.2019</p> <p>AMPPreisV: Arzneimittelpreisverordnung; ApBetrO: Apothekenbetriebsordnung;</p> <p>DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GKV: gesetzliche Krankenversicherung;</p> <p>bDMARD: biologisches DMARD; tsDMARD: zielgerichtetes synthetisches DMARD</p>				

Geben Sie in Tabelle 1-18 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-17.

Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
1.415.751.090,60 – 3.527.793.816,00 €
GKV: gesetzliche Krankenversicherung

Geben Sie in Tabelle 1-19 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>b</sup>	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Population A	Methotrexat-Tabletten (als Monotherapie)	csDMARD-erfahrene Patienten	Methotrexat-Tabletten: 54,86 - 137,00 € Zusätzliche GKV-Kosten: 247,40 € Summe: 302,26 - 384,40 €	3.665.507,02 – 12.962.736,80 €
	Population A	Methotrexat-Spritzen (als Monotherapie)	csDMARD-erfahrene Patienten	Methotrexat-Spritzen: 695,46 - 1.163,93 € Zusätzliche GKV-Kosten: 247,40 € Summe: 942,86 - 1.411,33 €	11.434.063,22 – 47.592.870,26 €
	Population A	Leflunomid (in Kombination mit MTX)	csDMARD-erfahrene Patienten	Leflunomid: 673,83 - 1.116,97 € Methotrexat-Tabletten: 54,86 - 137,00 € Zusätzliche GKV-Kosten: 321,48 € Summe: 1.050,17 - 1.575,45 €	12.735.411,59 – 53.127.324,90 €
	Population A	Leflunomid (als Monotherapie)	csDMARD-erfahrene Patienten	Leflunomid: 673,83 - 1.116,97 € Zusätzliche GKV-Kosten: 78,68 € Summe: 752,51 - 1.195,65 €	9.125.688,77 – 40.319.709,30 €

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>b</sup>	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
	Population A	Hydroxychloroquinsulfat (als Monotherapie)	csDMARD-erfahrene Patienten	Hydroxychloroquinsulfat: 102,78 - 205,57 € Zusätzliche GKV-Kosten: 58,24 € Summe: 161,02 - 263,81 €	1.952.689,54 – 8.896.200,82 €
	Population A	Sulfasalazin (als Monotherapie)	csDMARD-erfahrene Patienten	Sulfasalazin: 327,88 - 491,82 € Zusätzliche GKV-Kosten: 38,05 € Summe: 365,93 - 529,87 €	4.437.633,11 – 17.868.276,14 €
	Population A	Triple-Kombination: MTX, Hydroxychloroquinsulfat und Sulfasalazin	csDMARD-erfahrene Patienten	Summe Arzneimittel: 485,52 - 834,39 € zusätzliche GKV-Kosten: 306,74 € Summe: 792,26 – 1.141,13 €	9.607.737,02 – 38.481.185,86 €
	Population B/C	Adalimumab (in Kombination mit MTX)	bDMARD naive bzw. bDMARD erfahrene Patienten	Adalimumab: 11.467,34 € Methotrexat <sup>c</sup> : 54,86 – 1.163,93 € zusätzliche GKV-Kosten: 345,01 € Summe: 11.867,21 – 12.976,28 €	1.060.228.408,61 – 2.842.272.466,08 €
	Population B/C	Adalimumab (als Monotherapie)	bDMARD naive bzw. bDMARD erfahrene Patienten	Adalimumab: 11.467,34 € zusätzliche GKV-Kosten: 204,01 € Summe: 11.671,35 €	1.042.730.080,35 – 2.556.445.818,60 €
	Population B/C	Certolizumab Pegol (in Kombination mit MTX)	bDMARD naive bzw. bDMARD erfahrene Patienten	Certolizumab: 19.463,04 € Methotrexat <sup>c</sup> : 54,86 – 1.163,93 € zusätzliche GKV-Kosten: 345,01 €	1.774.572.242,31 – 4.593.618.611,28 €

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>b</sup>	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
				Summe: 19.862,91 – 20.971,98 €	
	Population B/C	Certolizumab Pegol (als Monotherapie)	bDMARD naive bzw. bDMARD erfahrene Patienten	Certolizumab: 19.463,04 € zusätzliche GKV-Kosten: 204,01 € Summe: 19.667,05 €	1.757.073.914,05 – 4.307.791.963,80 €
	Population B/C	Etanercept (in Kombination mit MTX)	bDMARD naive bzw. bDMARD erfahrene Patienten	Etanercept: 18.328,18 € Methotrexat <sup>c</sup> : 54,86 – 1.163,93 € zusätzliche GKV-Kosten: 345,01 € Summe: 18.728,05 € - 19.837,12 €	1.673.182.715,05 – 4.345.043.416,32 €
	Population B/C	Etanercept (als Monotherapie)	bDMARD naive bzw. bDMARD erfahrene Patienten	Etanercept: 18.328,18 € zusätzliche GKV-Kosten: 204,01 € Summe: 18.532,19 €	1.655.684.386,79 – 4.059.216.768,84 €
	Population B/C	Tocilizumab (in Kombination mit MTX)	bDMARD naive bzw. bDMARD erfahrene Patienten	Tocilizumab: 22.084,44 € Methotrexat <sup>c</sup> : 54,86 - 1.163,93 € zusätzliche GKV-Kosten: 321,85 € Summe: 22.461,15 – 23.570,22 €	2.006.701.602,15 – 5.162.726.707,92 €
	Population B/C	Tocilizumab (als Monotherapie)	bDMARD naive bzw. bDMARD erfahrene Patienten	Tocilizumab: 22.084,44 € zusätzliche GKV-Kosten: 76,05 € Summe: 22.160,49 €	1.979.840.337,09 – 4.853.945.087,64 €
	Population B/C	Sarilumab (in Kombination mit MTX)	bDMARD naive bzw. bDMARD erfahrene Patienten	Sarilumab: 17.232,76 € Methotrexat <sup>c</sup> : 54,86 - 1.163,93 € zusätzliche GKV-Kosten: 321,85 € Summe: 17.609,47 - 18.718,54 €	1.573.247.659,27 – 4.100.034.127,44 €
	Population B/C	Sarilumab (als	bDMARD naive bzw.	Sarilumab: 17.232,76 €	1.546.243.448,61 – 3.790.902.049,56 €

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>b</sup>	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
		Monotherapie)	bDMARD erfahrene Patienten	zusätzliche GKV-Kosten: 74,45 € Summe: 17.307,21 €	
	Population B/C	Baricitinib (in Kombination mit MTX)	bDMARD naive bzw. bDMARD erfahrene Patienten	Baricitinib: 14.880,71 € Methotrexat: 54,86 – 137,00 € zusätzliche GKV-Kosten: 328,75 € Summe: 15.264,32 – 15.346,46 €	1.363.729.613,12 – 3.361.427.212,56 €
	Population B/C	Baricitinib (als Monotherapie)	bDMARD naive bzw. bDMARD erfahrene Patienten	Baricitinib: 14.880,71 € zusätzliche GKV-Kosten: 206,35 € Summe: 15.087,06 €	1.347.893.027,46 – 3.304.609.274,16 €
	Population B/C	Tofacitinib (in Kombination mit MTX)	bDMARD naive bzw. bDMARD erfahrene Patienten	Tofacitinib: 13.828,09 € Methotrexat: 54,86 – 137,00 € zusätzliche GKV-Kosten: 328,75 € Summe: 14.211,70 – 14.293,84 €	1.269.687.489,70 – 3.130.865.538,24 €
	Population B/C	Tofacitinib (als Monotherapie)	bDMARD naive bzw. bDMARD erfahrene Patienten	Tofacitinib: 13.828,09 € zusätzliche GKV-Kosten: 206,35 € Summe: 14.034,44 €	1.253.850.904,04 – 3.074.047.599,84 €
	Population B/C	Abatacept in Kombination mit MTX	bDMARD naive bzw. bDMARD erfahrene Patienten	Abatacept: 18.635,98 € Methotrexat <sup>c</sup> : 54,86 – 1.163,93 € zusätzliche GKV-Kosten: 345,01 € Summe: 19.035,85 – 20.144,92 €	1.700.681.874,85 – 4.412.462.697,12 €
	Population B/C	Golimumab in Kombination mit MTX	bDMARD naive bzw. bDMARD erfahrene Patienten	Golimumab: 20.688,12 € Methotrexat <sup>c</sup> : 54,86 – 1.163,93 € zusätzliche GKV-Kosten: 345,01 €	1.884.022.114,59 – 4.861.955.234,16 €

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>b</sup>	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
				Summe: 21.087,99 - 22.197,06 €	
	Population C	Rituximab in Kombination mit MTX	bDMARD naive bzw. bDMARD erfahrene Patienten	Rituximab: 6.708,08 - 13.416,16 € Methotrexat <sup>c</sup> : 54,86 - 1.163,93 € zusätzliche GKV-Kosten: 498,66 - 749,92 € Summe: 7.261,60 - 15.330,01 €	150.278.812,00 – 761.410.936,68 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung</p> <p>b: Stand Lauer-Taxe: 1. November 2019</p> <p>c: Untergrenze der Kosten für Methotrexat bilden Tabletten zu 7,5 mg die Obergrenze wird von den Spritzen zu 20 mg gebildet.</p> <p>bDMARD: biologisches DMARD; csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MTX: Methotrexat; tsDMARD: zielgerichtetes synthetisches DMARD</p>					

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Die folgenden Angaben wurden der Fachinformation (FI) von Upadacitinib entnommen.

### **Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der FI)**

Die Behandlung mit Upadacitinib sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der rheumatoiden Arthritis verfügt.

#### ***Dosierung***

Die empfohlene Dosis von Upadacitinib beträgt 15 mg einmal täglich.

Die Behandlung sollte bei Patienten mit einer absoluten Lymphozytenzahl (absolute lymphocyte count, ALC) von weniger als 500 Zellen/mm<sup>3</sup>, einer absoluten Neutrophilenzahl (absolute neutrophil count, ANC) von weniger als 1.000 Zellen/mm<sup>3</sup> oder einem Hämoglobinspiegel von weniger als 8 g/dl nicht begonnen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der FI).

#### ***Behandlungsunterbrechung***

Wenn bei einem Patienten eine schwere Infektion auftritt, sollte die Behandlung unterbrochen werden, bis die Infektion unter Kontrolle ist.

Eine Unterbrechung der Behandlung kann erforderlich sein, bis die in Tabelle 1-20 beschriebenen Laborwertabweichungen entsprechend normalisiert sind.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-20: Überwachung der Laborparameter

Laborparameter	Maßnahme	Überwachung
Absolute Neutrophilenzahl (ANC)	Die Behandlung sollte bei einer ANC von $< 1.000$ Zellen/mm <sup>3</sup> unterbrochen werden und nach Anstieg der ANC über diesen Wert wieder begonnen werden.	Bestimmung der Werte vor Beginn und während der Behandlung entsprechend der routinemäßigen Untersuchung des Patienten
Absolute Lymphozytenzahl (ALC)	Die Behandlung sollte bei einer ALC von $< 500$ Zellen/mm <sup>3</sup> unterbrochen werden und nach Anstieg der ALC über diesen Wert wieder begonnen werden.	
Hämoglobin (Hb)	Die Behandlung sollte bei einem Hb-Wert von $< 8$ g/dl unterbrochen werden und darf erst nach Anstieg des Hb über diesen Wert wieder begonnen werden.	
Lebertransaminasen	Bei Verdacht auf arzneimittelinduzierte Leberschäden sollte die Behandlung vorübergehend unterbrochen werden.	
Lipide	Die Patienten sollten entsprechend den internationalen klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie behandelt werden.	
ALC: Absolute Lymphozytenzahl; ANC: Absolute Neutrophilenzahl; Hb: Hämoglobin		

**Besondere Patientengruppen***Ältere Patienten*

Bei Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen bei Patienten ab 75 Jahren vor.

*Niereninsuffizienz*

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Upadacitinib bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz vor (siehe Abschnitt 5.2 der FI). Upadacitinib sollte bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden. Upadacitinib wurde bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz nicht untersucht.

*Leberinsuffizienz*

Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh A) oder mittelschwerer (Child-Pugh B) Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der FI).

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Upadacitinib darf bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh C) nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3 der FI).

***Kinder und Jugendliche***

Die Sicherheit und Wirksamkeit von RINVOQ bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

***Art der Anwendung***

RINVOQ ist einmal täglich mit oder unabhängig von einer Mahlzeit zu einer beliebigen Uhrzeit einzunehmen. Die Tabletten sind im Ganzen zu schlucken und dürfen nicht geteilt, zerdrückt oder zerkaut werden.

**Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der FI)**

1. Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der FI genannten sonstigen Bestandteile.
2. Aktive Tuberkulose (TB) oder aktive schwerwiegende Infektionen (siehe Abschnitt 4.4 der FI).
3. Schwere Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.2 der FI).
4. Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6 der FI).

**Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (gemäß Abschnitt 4.4 der FI)*****Immunsuppressiva***

Die Kombination mit anderen potenten Immunsuppressiva wie Azathioprin, Ciclosporin, Tacrolimus und biologischen DMARDs oder anderen JAK-Inhibitoren wurde in klinischen Studien nicht untersucht und wird nicht empfohlen, da das Risiko einer zusätzlichen immunsuppressiven Wirkung nicht ausgeschlossen werden kann.

***Schwerwiegende Infektionen***

Bei Patienten, die Upadacitinib erhielten, wurden schwere Infektionen, darunter auch solche mit tödlichem Ausgang, berichtet. Die am häufigsten berichteten schwerwiegenden Infektionen, die unter Upadacitinib berichtet wurden, umfassten Pneumonie und Cellulitis (siehe Abschnitt 4.8 der FI). Bei Patienten, die Upadacitinib erhalten haben, wurden Fälle von bakterieller Meningitis berichtet. Als opportunistische Infektionen wurden Tuberkulose, multidermatomaler Herpes zoster, orale/ösophageale Candidose und Kryptokokkose unter Upadacitinib-Behandlung berichtet.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Bei Patienten mit aktiver, schwerwiegender Infektion, einschließlich lokaler Infektionen, darf mit der Behandlung mit Upadacitinib nicht begonnen werden.

Bei folgenden Patienten sollte Upadacitinib nur nach Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden:

1. bei Patienten mit chronischen oder wiederkehrenden Infektionen
2. bei Patienten mit Exposition gegenüber Tuberkulose
3. bei Patienten mit einer schweren oder opportunistischen Infektion in der Anamnese
4. bei Patienten, die in Gebieten mit endemischer Tuberkulose oder endemischen Mykosen gelebt oder solche Gebiete bereist haben, oder
5. bei Patienten mit Grunderkrankungen, aufgrund derer sie anfällig für Infektionen sind.

Patienten sollten während und nach Behandlung mit Upadacitinib engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Infektion überwacht werden. Entwickelt ein Patient eine schwerwiegende oder opportunistische Infektion, muss die Behandlung mit Upadacitinib unterbrochen werden. Patienten, bei denen unter Behandlung mit Upadacitinib eine neue Infektion auftritt, sind unverzüglich einer für immungeschwächte Patienten angemessenen, vollständigen diagnostischen Abklärung zu unterziehen; eine entsprechende Antibiotikatherapie ist einzuleiten, die Patienten sind engmaschig zu überwachen und die Behandlung mit Upadacitinib ist zu unterbrechen, falls der Patient nicht auf die Antibiotikatherapie anspricht. Sobald die Infektion unter Kontrolle ist, kann die Behandlung mit Upadacitinib fortgesetzt werden.

Da Infektionen bei Patienten ab einem Alter von 75 Jahren häufiger auftreten, sollte Upadacitinib bei dieser Patientenpopulation mit Vorsicht angewendet werden.

***Tuberkulose***

Vor Therapiebeginn mit Upadacitinib ist ein Tuberkulosescreening durchzuführen. Upadacitinib darf nicht bei Patienten mit aktiver TB angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3 der FI). Bei Patienten mit unbehandelter latenter TB oder bei Patienten mit Risikofaktoren für eine TB-Infektion ist vor Einleitung der Behandlung mit Upadacitinib eine Anti-TB-Therapie in Erwägung zu ziehen.

Die Konsultation eines in der Tuberkulosebehandlung erfahrenen Arztes ist empfehlenswert, wenn entschieden werden soll, ob eine Anti-TB-Therapie im Einzelfall geeignet ist.

Die Patienten müssen auf die Entwicklung von Anzeichen und Symptomen einer TB überwacht werden; dies gilt auch für Patienten mit negativem Befund auf eine latente TB-Infektion vor Therapiebeginn.

### ***Virusreaktivierung***

In klinischen Studien wurden Virusreaktivierungen, einschließlich Fällen der Reaktivierung von Herpesviren (z. B. Herpes zoster), berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der FI). Tritt bei einem Patienten Herpes zoster auf, sollte eine Unterbrechung der Behandlung mit Upadacitinib bis zum Abklingen der Infektion in Erwägung gezogen werden.

Vor Beginn und während einer Therapie mit Upadacitinib sollte ein Screening auf eine virale Hepatitis und die Überwachung einer möglichen Reaktivierung durchgeführt werden. Patienten mit positivem Ergebnis beim Test auf Hepatitis-C-Antikörper und Hepatitis-C-Virus-RNA waren von den klinischen Studien ausgeschlossen. Patienten mit positivem Ergebnis beim Test auf Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen oder Hepatitis-B-Virus-DNA waren von den klinischen Studien ausgeschlossen. Falls während der Behandlung mit Upadacitinib Hepatitis-B-Virus-DNA festgestellt wird, ist ein Hepatologe zu konsultieren.

### ***Impfung***

Es liegen keine Daten zum Ansprechen auf Impfungen mit Lebendimpfstoffen oder inaktivierten Impfstoffen bei Patienten unter Upadacitinib-Behandlung vor. Die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen während oder unmittelbar vor einer Behandlung mit Upadacitinib wird nicht empfohlen. Vor Einleitung der Therapie mit Upadacitinib wird empfohlen, den Impfstatus der Patienten entsprechend den aktuellen Impfleitlinien zu überprüfen und alle erforderlichen Impfungen nachzuholen; dazu zählt auch die prophylaktische Impfung gegen Herpes zoster.

### ***Maligne Erkrankungen***

Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis ist das Risiko für maligne Erkrankungen einschließlich Lymphomen erhöht. Immunmodulatorische Arzneimittel könnten das Risiko für maligne Erkrankungen einschließlich Lymphomen erhöhen. Es liegen derzeit nur begrenzte klinische Daten vor und Langzeitstudien laufen noch.

Maligne Erkrankungen wurden in klinischen Studien mit Upadacitinib beobachtet. Eine Nutzen-Risiko-Abschätzung ist vor Therapiebeginn mit Upadacitinib bei Patienten mit bekannter maligner Erkrankung (außer erfolgreich behandeltem Nicht-Melanom-Hautkrebs [non-melanoma skin cancer, NMSC]) oder bei Patienten, die eine maligne Erkrankung entwickeln und bei denen die Weiterführung der Behandlung mit Upadacitinib in Erwägung gezogen wird, vorzunehmen.

### ***Nicht-Melanom-Hautkrebs***

NMSCs wurden bei Patienten berichtet, die mit Upadacitinib behandelt wurden. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Hautkrebs wird eine regelmäßige Hautuntersuchung empfohlen.

### ***Hämatologische Anomalien***

In klinischen Studien wurde bei  $\leq 1$  % der Patienten eine ANC von  $< 1 \times 10^9$  Zellen/l, eine ALC von  $< 0,5 \times 10^9$  Zellen/l und ein Hämoglobinwert von  $< 8$  g/dl berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der FI). Bei Patienten, bei denen im Rahmen routinemäßiger Untersuchungen eine ANC von

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

<  $1 \times 10^9$  Zellen/l, eine ALC von <  $0,5 \times 10^9$  Zellen/l oder ein Hämoglobinwert von < 8 g/dl beobachtet wird, sollte mit der Behandlung nicht begonnen werden bzw. sollte die Behandlung vorübergehend unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.2 der FI).

***Kardiovaskuläres Risiko***

Patienten mit rheumatoider Arthritis haben ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Bei Patienten, die mit Upadacitinib behandelt werden, sollten im Rahmen der Routinebehandlung Risikofaktoren (z. B. Hypertonie, Hyperlipidämie) bedacht werden.

***Lipide***

Die Behandlung mit Upadacitinib war mit einem Anstieg der Lipidwerte verbunden. Es wurde ein Anstieg des Gesamtcholesterins, des Low-Density-Lipoproteins (LDL) und des High-Density-Lipoproteins (HDL) beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der FI). Erhöhungen des LDL-Cholesterins ließen sich mit einer Statintherapie wieder auf die Werte vor Behandlungsbeginn senken, wobei die Evidenzlage begrenzt ist. Die Auswirkungen dieser Lipidwerterhöhungen auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurden nicht untersucht (zur Überwachung siehe Abschnitt 4.2 der FI).

***Anstieg der Lebertransaminasen***

Die Behandlung mit Upadacitinib war im Vergleich zu Placebo mit einer höheren Inzidenz für erhöhte Leberwerte verbunden.

Die Werte sind vor Beginn und während der Behandlung entsprechend der routinemäßigen Untersuchung des Patienten zu bestimmen. Es wird empfohlen, unverzüglich die Ursache der Leberwerterhöhungen zu ermitteln, um eine mögliche arzneimittelinduzierte Leberschädigung zu erkennen.

Falls im Rahmen von routinemäßigen Untersuchungen des Patienten ein Alanin-Aminotransferase (ALT)- oder Aspartat-Aminotransferase (AST)-Anstieg beobachtet und eine arzneimittelinduzierte Leberschädigung vermutet wird, sollte Upadacitinib abgesetzt werden, bis eine solche Diagnose ausgeschlossen werden kann.

***Venöse Thromboembolie***

Fälle von tiefer Venenthrombose (TVT) und Lungenembolie (LE) wurden bei Patienten berichtet, die JAK-Inhibitoren, darunter Upadacitinib, erhielten. Upadacitinib sollte bei Patienten mit hohem Risiko für TVT/LE mit Vorsicht angewendet werden. Risikofaktoren, die beachtet werden sollten, um das TVT- und LE-Risiko eines Patienten einzuschätzen, beinhalten höheres Alter, Adipositas, TVT/LE in der Anamnese, größere Operationen und längere Immobilisierung. Wenn klinische Symptome einer TVT/LE auftreten, sollte die Behandlung mit Upadacitinib beendet und die Patienten umgehend untersucht und entsprechend behandelt werden.

## **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (gemäß Abschnitt 4.5 der FI)**

### ***Potentielle Auswirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Upadacitinib***

Upadacitinib wird hauptsächlich durch CYP3A4 metabolisiert. Daher kann die Plasmaexposition von Upadacitinib durch Arzneimittel beeinflusst werden, die CYP3A4 stark hemmen oder induzieren.

### ***Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A4-Inhibitoren***

Die Upadacitinib-Exposition ist bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol und Clarithromycin) erhöht. In einer klinischen Studie führte die gleichzeitige Anwendung von Upadacitinib und Ketoconazol zu einem Anstieg der maximalen Plasmakonzentration ( $C_{\max}$ ) von Upadacitinib um 70 % und der Fläche unter der Kurve (area under the curve, AUC) um 75 %. Upadacitinib ist bei Patienten unter Langzeitbehandlung mit starken CYP3A4-Inhibitoren mit Vorsicht anzuwenden. Bei langfristiger Anwendung sind Alternativen zu starken CYP3A4-Inhibitoren in Betracht zu ziehen.

### ***Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A4-Induktoren***

Die Upadacitinib-Exposition ist bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin und Phenytoin) verringert, was zu einer abgeschwächten Wirkung von Upadacitinib führen kann. In einer klinischen Prüfung führte die Anwendung von Upadacitinib zusammen mit mehrfacher Gabe von Rifampicin (einem starken CYP3A-Induktor) zu einer Abnahme der  $C_{\max}$  von Upadacitinib um ca. 50 % und der AUC um ca. 60 %. Veränderungen der Krankheitsaktivität von Patienten sollten überwacht werden, wenn Upadacitinib gleichzeitig mit starken CYP3A4-Induktoren angewendet wird.

Methotrexat und den pH-Wert modifizierende Arzneimittel (z. B. Antacida oder Protonenpumpeninhibitoren) haben keinen Einfluss auf die Plasmaexposition von Upadacitinib.

### ***Potenzielle Auswirkungen von Upadacitinib auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel***

Die mehrfache Anwendung von Upadacitinib 30 mg einmal täglich (eine Dosis, die doppelt so hoch ist wie die empfohlene Dosis von Upadacitinib) bei gesunden Probanden hatte eine eingeschränkte Auswirkung auf die Plasmaexposition von Midazolam (sensitives CYP3A-Substrat) (Abnahme der AUC und  $C_{\max}$  von Midazolam um 26 %), was darauf hindeutet, dass Upadacitinib 30 mg einmal täglich einen schwachen induzierenden Effekt auf CYP3A haben kann. In einer klinischen Studie führte die mehrfache Anwendung von Upadacitinib 30 mg einmal täglich bei gesunden Probanden zu einer Abnahme der AUC von Rosuvastatin um 33 % und von Atorvastatin um 23 % sowie einer Abnahme der  $C_{\max}$  von Rosuvastatin um 23 %. Upadacitinib hatte keine relevante Auswirkung auf die  $C_{\max}$  von Atorvastatin oder auf die Plasmaexposition von ortho-Hydroxy-Atorvastatin (hauptsächlicher aktiver Metabolit von Atorvastatin). Bei gleichzeitiger Anwendung von Upadacitinib wird keine Dosisanpassung von CYP3A-Substraten oder von Rosuvastatin oder Atorvastatin empfohlen.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Upadacitinib hat keine relevanten Auswirkungen auf die Plasmaexposition von Ethinylestradiol, Levonorgestrel, Methotrexat oder Arzneimitteln, die als Substrate von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 oder CYP2D6 metabolisiert werden.

**Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (gemäß Abschnitt 4.6 der FI)*****Frauen im gebärfähigen Alter***

Frauen im gebärfähigen Alter sollten dazu aufgefordert werden, während der Behandlung und für 4 Wochen nach der letzten Dosis von Upadacitinib eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden.

***Schwangerschaft***

Bisher liegen keine oder nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Upadacitinib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der FI). Upadacitinib war bei Ratten und Kaninchen teratogen und hatte bei Exposition in utero bei Rattenföten Auswirkungen auf die Knochen und bei Kaninchenföten Auswirkungen auf das Herz.

Upadacitinib ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der FI).

Falls eine Patientin während der Behandlung mit Upadacitinib schwanger wird, sollten die Eltern über das potenzielle Risiko für den Fötus informiert werden.

***Stillzeit***

Es ist nicht bekannt, ob Upadacitinib oder dessen Metaboliten in die menschliche Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten aus tierexperimentellen Studien haben gezeigt, dass Upadacitinib in die Milch übergeht (siehe Abschnitt 5.3 der FI).

Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Upadacitinib sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Upadacitinib verzichtet werden soll / die Behandlung mit Upadacitinib zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

***Fertilität***

Die Wirkung von Upadacitinib auf die Fertilität des Menschen wurde nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf Auswirkungen auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3 der FI).

**Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (gemäß Abschnitt 4.7 der FI)**

Upadacitinib hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

**Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der FI)**

Upadacitinib wurde in klinischen Studien in Dosierungen eingesetzt, die in Bezug auf die AUC dosisäquivalent zu einer Dosierung von bis zu 60 mg einmal täglich als Retardtablette sind. Die Nebenwirkungen waren vergleichbar mit solchen bei niedrigerer Dosierung, und es wurden keine spezifischen Toxizitäten erkannt. Etwa 90 % von Upadacitinib im systemischen Kreislauf werden innerhalb von 24 Stunden nach Anwendung ausgeschieden (innerhalb des in klinischen Studien untersuchten Dosisbereichs). Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, Patienten auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen. Bei Patienten, bei denen es zu Nebenwirkungen kommt, muss eine adäquate Behandlung eingeleitet werden.