Dokumentvorlage, Version vom 16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Upadacitinib (RINVOQ®)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 3 A

Zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Stand: 16.01.2020

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis **1**
Tabellenverzeichnis **3**
Abbildungsverzeichnis **5**
Abkürzungsverzeichnis **6**
3 Modul 3 – allgemeine Informationen **10**
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 12
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie 13
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation 15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung 30
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland 38
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation 43
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 61
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 62
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 63
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung 71
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer 71
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie 84
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 87
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen 105
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten 137
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen 142
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 143
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 144
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 146
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation 146
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen 154
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels 155
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan 158
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 170
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 170
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 171
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V 172

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 175

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 3-1:Die 2010 ACR/EULAR-Klassifikationskriterien für die RA 26
Tabelle 3-2: Kriterien zur Bestimmung der Krankheitsaktivität in der RA 28
Tabelle 3-3: ACR-Kriterien zur Klassifikation des globalen funktionellen Status in der RA 29
Tabelle 3-4: SELECT-Phase-III-Studienprogramm 35
Tabelle 3-5: Ableitung der 1-Jahresprävalenz erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer RA in Deutschland. 40
Tabelle 3-6: 5-Jahresprognose für die 1-Jahresprävalenz der mittelschweren bis schweren rheumatoiden Arthritis bei Patienten ≥ 18 Jahre 42
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation 43
Tabelle 3-8: Herleitung der vorbehandelten GKV-Patienten in der ZP, die für eine DMARD-Therapie in Frage kommen 46
Tabelle 3-9: Daten der Kerndokumentation für die Jahre 2014 – 2016 zu Verordnungsanteilen bei rheumatoider Arthritis 48
Tabelle 3-10: Angenommene Zuteilung von Patienten mit einer bestimmten medikamentösen Therapie in die Erst-, Zweit- und Drittlinie 50
Tabelle 3-11: Verordnungsspektrum csDMARDs ohne MTX-Monotherapie und bDMARDs bei mittelschwerer bis schwerer RA unter Basistherapie 53
Tabelle 3-12: Ableitung der Anzahl der GKV-Patienten in Population A 56
Tabelle 3-13: Ableitung der Anzahl der GKV-Patienten in Population B 59
Tabelle 3-14: Ableitung der Anzahl der GKV-Patienten in Population C 61
Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) 61
Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 72
Tabelle 3-17: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 80
Tabelle 3-18: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 84
Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 87
Tabelle 3-20: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Upadacitinib 93
Tabelle 3-21: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Methotrexat Tabletten 94
Tabelle 3-22: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Methotrexat Spritzen . 95
Tabelle 3-23: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Leflunomid 96

Tabelle 3-24: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Hydroxychloroquinsulfat 97
Tabelle 3-25: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Sulfasalazin 98
Tabelle 3-26: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Adalimumab 98
Tabelle 3-27: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Baricitinib 100
Tabelle 3-28: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Certolizumab Pegol . 101
Tabelle 3-29: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Etanercept 101
Tabelle 3-30: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Sarilumab 102
Tabelle 3-31: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Tocilizumab 102
Tabelle 3-32: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Tofacitinib 103
Tabelle 3-33: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Abatacept 103
Tabelle 3-34: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Golimumab 104
Tabelle 3-35: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Rituximab 105
Tabelle 3-36: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 106
Tabelle 3-37: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit 122
Tabelle 3-38: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt) 124
Tabelle 3-39: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) 138
Tabelle 3-40: Überwachung der Laborparameter 147
Tabelle 3-41: Identifizierte und potentielle Risiken bei der Anwendung von Upadacitinib und entsprechende Maßnahmen zur Risikominimierung 159
Tabelle 3-42: Übersicht zu laufenden oder geplanten Studien, um die identifizierten Risiken weiter zu minimieren 164
Tabelle 3-43: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 172

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Herleitung der Prävalenz der mittelschweren bis schweren RA. 39
Abbildung 2: Ableitung der Anzahl der Patienten bzw. der GKV-Patienten in der ZP 44
Abbildung 3: Ableitung der Anzahl der GKV-Patienten in Population A 52
Abbildung 4: Ableitung der Anzahl der GKV-Patienten in Population B 57
Abbildung 5: Ableitung der Anzahl der GKV-Patienten in Population C 60

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACR	American College of Rheumatology
ACR20	20 % Verbesserung der ACR-Kriterien
ACR50	50 % Verbesserung der ACR-Kriterien
ALC	Absolute Lymphozytenzahl (absolute lymphocyte count)
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
ANC	Absolute Neutrophilenzahl (absolute neutrophil count)
AP	alkalische Phosphatase
ApBetrV	Apothekenbetriebsverordnung
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Fläche unter der Kurve (area under the curve)
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
bDMARD	biologisches DMARD (biological DMARD)
CCP	zyklische citrullinierte Peptide (cyclic citrullinated peptides)
CD20	CD20-Antigen (Gruppe immunphänotypischer Oberflächenmerkmale 20) (cluster of differentiation 20)
CD80	CD80-Antigen (Gruppe immunphänotypischer Oberflächenmerkmale 80) (cluster of differentiation 80)
CD86	CD86-Antigen (Gruppe immunphänotypischer Oberflächenmerkmale 86) (cluster of differentiation 86)
CDAI	clinical disease activity index
CFP-10	culture filtrate protein 10
CRP	C-reaktives Protein
csDMARD	konventionelles synthetisches DMARD (conventional synthetic DMARD)
DAS	disease activity score
DDD	defined daily dose

Abkürzung	Bedeutung
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
DILI	Arzneimittelinduzierte Leberschäden (drug induced liver injury)
DMARD	krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (disease-modifying anti-rheumatic drug)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
EPAR	European public assessment report
ESAT-6	early secreted antigenic target of 6 kDa
ESR	Erythrozytensedimentationsrate (erythrocyte sedimentation rate)
EU	Europäische Union
EULAR	European League Against Rheumatism
FI	Fachinformation
FLS	fibroblastartige Synovialozyten (fibroplast-like synoviocytes)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GI Perforation	Perforation des Gastrointestinaltrakts
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transferase
GT	Glutamyl-Transferase
HAQ-DI	health assessment questionnaire – disability index
HAV	Hepatitis-A-Virus
HBc	hepatitis-B-core
HBs-Antigen	HBV-Oberfächenantigen (hepatitis-B-surface antigen)
HBs-Antikörper	Antikörper gegen HBV-Oberfächenantigen (hepatitis-B-surface)
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDL	high density lipoprotein
HLA	humanes Leukozyten-Antigen

Abkürzung	Bedeutung
i.v.	intravenös
IFN	Interferon
IL	Interleukin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	international unit
JAK	Januskinase
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
LDA	niedrige Krankheitsaktivität (low disease activity)
LDH	Laktat-Dehydrogenase
LDL	low density lipoprotein
LE	Lungenembolie
MACE	major adverse cardiovascular events
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex (major histocompatibility complex)
MMP	Matrix-Metalloprotease
MRT	Magnetresonanztomografie
MTX	Methotrexat
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMSC	nicht melanomer Hautkrebs (non-melanoma skin cancer)
NSAID	nicht steroidales Antirheumatikum (non-steroidal anti-inflammatory drug)
p. o.	oral (per os)
PhysGADA	Beurteilung der globalen Krankheitsaktivität durch den Arzt (physician’s global assessment of disease activity)
PSUR	regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht (preiodic safety update report)
PtGADA	patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (patient’s global assessment of disease activity)
PZN	Pharmazentralnummer
QD	einmal täglich

Abkürzung	**Bedeutung**
	(quaque die)
RA	rheumatoide Arthritis
RF	Rheumafaktor
RMP	Risikomanagementplan
s.c.	subkutan
SDAI	simplified disease activity index
SGB	Sozialgesetzbuch
STAT	Transkriptionsfaktor (signal transducers and activators of transcription)
Stk.	Stück
TNF	Tumornekrosefaktor
tsDMARD	zielgerichtetes synthetisches DMARD (targeted synthetic DMARD)
TVT	tiefe Venethrombose
TYK	Tyrosinkinase
ULN	oberer Normwert (upper limit of normal)
VTE	venöse Thromboembolie
WHO	World Health Organisation
ZP	Zielpopulation
ZVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

– Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)

– Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)

– Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)

– Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Im Beratungsgespräch am 02. April 2019 (Beratungsanforderung: 2019-B-026) hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für Upadacitinib zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, festgelegt. Upadacitinib kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) eingesetzt werden (1).

Laut Niederschrift des G-BA vom 23. April 2019 zum Beratungsgespräch ergeben sich aus der Indikation für Upadacitinib folgende Populationen und ZVTs (2):

a) „Für Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren[1] vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs,[2] inklusive Methotrexat (MTX)) ansprachen oder diese nicht vertragen haben:

   - Alternative klassische DMARDs,[2] sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie

b) Für Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs[3] (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)

[1] 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

Quelle: (2)

[2] Entspricht im vorliegenden Dossier einem konventionellen synthetischen DMARD (csDMARD)

[3] Entspricht im vorliegenden Dossier einem biologischen DMARD (bDMARD)

c) Für Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprachen 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."

Hinweis zu b):

Von der Patientengruppe, für die eine erstmalige Therapie mit biologischen DMARDs (biological DMARDs, bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (targeted synthetic DMARDs, tsDMARDs) angezeigt ist, sind sowohl Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD (inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben, als auch Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren csDMARDs (inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben, umfasst.

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 (3, 4).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie" stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Die ZVT wurde, wie in Abschnitt 3.1.1 beschrieben, in einem Beratungsgespräch mit dem 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 (3, 4).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die verwendeten Informationen wurden der Fachinformation zu Upadacitinib sowie den finalen Niederschriften zu Beratungsgesprächen beim G-BA entnommen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation RINVOQ® 15 mg Retardtabletten (Upadacitinib). Stand: Dezember 2019.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2019-B-026. 2019.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2016-B-095. 2016.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie - Beratungsanforderung 2016-B-095 (2017-B-207-z). 2017.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation" genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Bei der RA handelt es sich um eine chronische, systemische Autoimmunerkrankung, die sich primär in einer Entzündung der Gelenkinnenhaut (Synovitis) von Hand- und Fingergelenken – im fortschreitenden Krankheitsverlauf auch von größeren Gelenken – äußert. Sie weist mit einer 1-Jahresprävalenz von 0,5 – 1,2 % innerhalb der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland eine der höchsten Prävalenzen unter chronisch-entzündlichen Erkrankungen auf. Fehlende oder unzureichende Behandlung der RA kann zu irreparablen Schäden an Gelenken und dauerhafter körperlicher Behinderung führen. Die Einschränkung von physischer Funktionalität und Mobilität und der entsprechende Verlust von Lebensqualität sind ebenso eine Belastung für den Patienten wie die indirekten sozialen und wirtschaftlichen Folgen, etwa durch reduzierte Arbeitsfähigkeit und gesellschaftliche Ausgrenzung (1-5).

Neben der Betroffenheit von Gelenken kann der Verlauf der RA auch mit weiteren systemischen Erscheinungen wie Rheumaknoten und der Beteiligung innerer Organe einhergehen, z. B. in Form von Lungenerkrankungen und Vaskulitiden. Auch eine erhöhte Mortalität, gerade im Falle einer unzureichenden Behandlung, wird mit der RA in Verbindung gebracht, was in erster Linie auf kardiovaskuläre Erkrankungen zurückzuführen ist. Kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Hypertonie, aber auch Diabetes mellitus und Fettleibigkeit haben eine erhöhte Prävalenz in Patienten mit RA (4, 5).

Generell kann die RA als komplexe und heterogene Erkrankung charakterisiert werden, in der individuelle Patienten bei gleicher Diagnose unterschiedliche klinische Verläufe zeigen. Diese unterschiedlichen Krankheitsverläufe sind zumindest teilweise auf eine Kombination aus genetischer Prädisposition, epigenetischen Faktoren und äußeren Umwelteinflüssen zurückzuführen (4, 5).

Ätiologie der RA

Ein bedeutender Einfluss sowohl auf das Risiko eines Individuums an der RA zu erkranken als auch auf den Verlauf der Erkrankung, wird genetischen Faktoren zugeschrieben. Es konnten bereits über 100 Genloci identifiziert werden, die zumeist mit dem Immunsystem verknüpft sind und mit einer Anfälligkeit für die RA und andere chronisch-entzündliche Erkrankungen in Verbindung stehen. Besonders zu erwähnen sind hierbei bestimmte risikobehaftete Allele (sog. shared-epitope-Allele) des humanen Leukozyten-Antigen-(HLA)-DRB1-Gens, welches das

DRB1-beta-chain-Protein kodiert. Das Klasse-II-Antigen des HLA-Systems bildet einen Teil des HLA-DR-Rezeptors auf Antigen präsentierenden Zellen, die durch die Bindung von Antigenpeptiden und deren Präsentation gegenüber T-Zellen Immunantworten auslösen (3, 5). Der genaue Mechanismus hinter der Pathogenität dieser Risikoallele, die besonders in RA-Patienten mit Antikörpern gegen zyklische citrullinierte Peptide (cyclic citrullinated peptides, CCP) prävalent sind, ist unklar (6). Neben der shared-epitope-Hypothese konnten noch viele weitere Polymorphismen mit der RA in Verbindung gebracht werden (3, 6).

Zwar untermauern Beobachtungen aus der Zwillingsforschung die Bedeutung genetischer Faktoren für die Entwicklung der RA durch Nachweis ihrer Erblichkeit, jedoch weist eine niedrige Konkordanz der Erkrankung in eineiigen Zwillingen von 12 – 15 % darauf hin, dass neben genetischen Faktoren noch weitere Einflüsse auf die Anfälligkeit für die RA und ihre Entwicklung wirken müssen (4, 5).

Eine wichtige Rolle ist hierbei epigenetischen Risikofaktoren zuzuschreiben. Die epigenetische Veränderung von Genfunktionen ist nicht auf genetische Kodierung zurückzuführen, wird jedoch an nachfolgende Zellgenerationen weitergegeben. Solche in der Regel enzymvermittelten Modifikationen, zu denen etwa Desoxyribonukleinsäure (desoxyribonucleic acid, DNA)-Methylierung oder Histon-Acetylierung zählen, werden ebenfalls mit der Pathogenese der RA in Verbindung gebracht (3, 4). Pathologische Veränderungen in diesen Prozessen können Auswirkungen auf Zellaktivitäten, etwa in Leukozyten oder synovialen Fibroblasten, haben (4, 7, 8). Die Tatsache, dass die Manifestation der RA in der Regel symmetrisch auftritt und bestimmte Gelenke unterschiedlich schwer betroffen sein können, lässt sich möglicherweise durch Unterschiede in der DNA-Methylierung erklären, wie in fibroblastartigen Synovialozyten (fibroplast-like synoviocytes, FLS) aus unterschiedlichen Gelenken von Patienten mit RA beobachtet wurde (5, 9). Darüber hinaus konnten Genregionen identifiziert werden, in denen sich die Muster der DNA-Methylierung in RA-Patienten von gesunden Kontrollen vielfach unterscheiden (darunter auch die risikobehaftete HLA-Region) (8). Diese Daten weisen darauf hin, dass eine genetische Prädisposition für die Entwicklung einer RA durch epigenetische Einflüsse noch verstärkt werden kann (8). Generell können im Kontext der RA epigenetische Veränderungen einen möglichen Mechanismus für den Einfluss von Umweltfaktoren auf zelluläre Vorgänge darstellen und so bei Entstehung und Entwicklung der Erkrankung die Brücke schlagen zwischen äußeren Einflüssen und genetischen Faktoren (4, 5).

Umwelteinflüsse, denen eine Rolle in der Pathogenese der RA zugesprochen wird, scheinen bezüglich ihrer lokalen Einwirkung auf den Körper besonders mit Schleimhäuten von Mund, Lunge und des Gastrointestinaltrakts in Zusammenhang zu stehen (3, 10). Dabei ist vor allem der Einfluss des Rauchens gut beschrieben. Raucher sind einem höheren Risiko ausgesetzt, an RA zu erkranken, als Nichtraucher, was sich vor allem in Anti-CCP-positiven Patienten und besonders deutlich bei Patienten mit risikobehaftetem HLA-Allel zeigt. Diese beobachtete Synergie zwischen dem Rauchen als Umwelteinfluss und dem Vorliegen von Risikoallelen als genetische Prädisposition könnte wiederum durch epigenetische Faktoren unterstützt werden: Unter Patienten mit RA, die Anti-CCP-positiv sind und rauchen, konnte bei Patienten mit

risikobehaftetem HLA-Allel eine erhöhte DNA-Methylierungsaktivität im Vergleich zu Patienten ohne entsprechendes Allel festgestellt werden. Weiterhin wird aktives Rauchen mit einer erhöhten Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine und einer erhöhten Krankheitsaktivität in Verbindung gebracht. Durch das Einatmen von Zigarettenrauch scheint es in Schleimhautzellen verstärkt zur Citrullinierung von Proteinen und damit zur Bildung von Anti-CCP-Antikörpern zu kommen (5). Diese Citrullinierung, d. h. die Desaminierung der Aminosäure Arginin in Proteinen, erfolgt durch Enzyme wie z. B. Peptidylarginin-Deiminase, deren Expression durch das Rauchen möglicherweise gefördert wird (10). Ähnliche Zusammenhänge könnten für die chronische Exposition anderer toxischer Substanzen wie Quarz- oder Textilstaub gelten, die ebenfalls als mögliche Risikofaktoren für die Entstehung der RA beschrieben werden (5, 10).

Ein weiterer Umwelteinfluss, der mit der Pathogenese der RA in Zusammenhang steht, stellt das Mikrobiom in Mund und Speichel bzw. im Magen-Darm-Trakt dar. Es konnte gezeigt werden, dass Veränderungen in diesen mikrobiellen Populationen etwa mit Anti-CCP-Status oder dem Entzündungsparameter C-reaktives Protein (CRP) korrelieren und darüber hinaus durch Therapie mit DMARDs beeinflusst werden (4). Eine Veränderung der Mundflora durch Parodontitis-Erkrankung, verursacht etwa durch *Porphyromonas gingivalis* oder *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, wird mit einem erhöhten Risiko in Verbindung gebracht, eine RA zu entwickeln (5). Die genaue Kausalität hinter dieser Verbindung ist noch nicht aufgeklärt, einige Hypothesen implizieren auch hier eine Promotion von Citrullinierungsvorgängen und Bildung von Anti-CCP-Antikörpern (10). Auch ein Ungleichgewicht der Darmflora wird mit der Entwicklung einer RA assoziiert. So konnte gezeigt werden, dass sich die Vielfalt häufiger Bakterienstämme bei Patienten mit RA vermindert und gleichzeitig seltene Bakterien wie Actinobakterien vermehrt vorkommen. Das Vorkommen mancher Darmbakterien scheint zudem in Abhängigkeit vom Fortschritt der Erkrankung zu variieren (5). Darüber hinaus werden infektiöse Erreger wie *Escherichia coli* oder das Epstein-Barr-Virus ebenfalls in Zusammenhang mit dem Auslösen der RA in Verbindung gebracht (4).

Zu weiteren Risikofaktoren ist das Geschlecht eines Individuums zu zählen, da es für Frauen zwei- bis dreimal wahrscheinlicher ist als für Männer, von RA betroffen zu sein. Darüber hinaus kann der persönliche Lebensstil mit der Entstehung und dem Verlauf der RA in Verbindung stehen, zu den dabei implizierten Faktoren gehören etwa Fettleibigkeit, posttraumatisches Stresssyndrom sowie Bildungsstand und sozioökonomische Stellung in der Gesellschaft (5).

Pathogenese der RA

Bei der Entwicklung einer RA sind pathologische Vorgänge meist bereits lange vor Auftreten einer klinischen Erscheinung der Krankheit aktiv. Am Beginn dieser präklinischen Entwicklung steht ein erhöhtes Krankheitsrisiko für eine RA bedingt durch genetische und epigenetische Faktoren und eine daraus resultierende Anfälligkeit für pathogene Umwelteinflüsse, die sich aus dem Lebensstil eines Individuums sowie zufälligen, schwächenden Angriffen auf das Immunsystem, etwa durch Infektionen, ergeben (4, 5). Wirkt eine ausreichende Zahl dieser Faktoren in Kombination, kann es zur Entstehung von Autoimmunität und der Konzentration

von inflammatorischen Vorgängen in den Gelenken kommen (4). Entsprechend ist diese frühe klinische Phase der RA mit ersten Entzündungssymptomen verbunden. Bleibt ein selbstständiges Abklingen der Gelenksentzündungen aus, entwickelt sich die Erkrankung unter der fortwährenden Einwirkung von Umweltfaktoren, die in Kombination mit genetischen Faktoren weitere Entzündungsreaktionen und gelenkschädigende Vorgänge auslösen, zu einer etablierten RA (5). Dieser Übergang zu einer chronischen Synovitis, der sich durch eine unkontrollierte Leukozyten- und Stroma-Zellfunktion auszeichnet, scheint früh im Krankheitsverlauf stattzufinden, da die Behandlung einer klinisch gerade erst einsetzenden RA in der Regel nicht mehr zu einer Revision der Arthritis führt und zudem eine synoviale Infiltration durch inflammatorische Zellen bereits vor Eintreten einer klinischen Manifestation der RA geschehen kann (4). Frühestmöglich nach Diagnosestellung soll daher mit einer DMARD-Therapie begonnen werden, da sich dies nachweislich positiv auf das Therapieansprechen und den Krankheitsverlauf auswirkt (11).

Schon in der präklinischen Phase der RA binden posttranslational, z. B. durch Citrullinierung modifizierte, Peptide an Haupthistokompatibilitätskomplex (major histocompatibility complex, MHC)-Proteine (besonders an Proteine mit dem shared epitope der risikobehafteten HLA-Allele), die wiederum an der Oberfläche von Antigen präsentierenden Zellen gebunden sind. Der so entstandene Komplex wird durch T-Zellen erkannt, bei denen es daraufhin durch die Bindung der modifizierten Peptide zur Aktivierung und in der Folge schließlich in B-Zellen zur Anregung der Produktion von Antikörpern gegen Immunglobulin G (Rheumafaktor, RF) und Anti-CCP-Antikörper kommt, die körpereigene bzw. modifizierte Proteine erkennen (5). Während die Modifikation von Proteinen etwa durch Citrullinierung im Rahmen von Entzündungsvorgängen oder ausgelöst durch physiologische Stressfaktoren nicht ungewöhnlich ist, zeichnet sich die RA durch eben diese Produktion von Autoantikörpern gegen die veränderten Antigene aus (10). Diese Autoantikörper, ebenso wie proinflammatorische Zytokine, können bis zu zehn Jahren vor Ausbruch einer klinischen RA nachgewiesen werden, was auf eine Immunaktivität bereits in dieser präklinischen Phase der Erkrankung hindeutet (5). Entsprechend haben sich RF und Anti-CCP-Antikörper als wichtige diagnostische Parameter in der RA etabliert (3). In der weiteren Entwicklung der RA wird die Gegenwart von Autoantikörpern im Serum mit einem schwereren Verlauf der Erkrankung in Verbindung gebracht, der mit verstärkten Symptomen und einer größeren Schädigung der Gelenke einhergeht. Dies ist wahrscheinlich auf die Autoimmunreaktion auf citrullinhaltige, körpereigene Antigene zurückzuführen. Diese Antigene bilden mit Anti-CCP-Antikörpern Immunkomplexe, die wiederum mit RF interagieren und dabei eine unkontrollierte Aktivierung des Komplementsystems bewirken (4). Eine derartige Komplementfixierung wird auch als ein möglicher Auslöser für den Übergang zu einer klinischen Synovitis beschrieben, wofür alleine die Anwesenheit von Anti-CCP-Antikörpern wahrscheinlich nicht ausreichend ist (5). Im Rahmen der Entwicklung einer klinischen RA steigern neben Anti-CCP-Antikörpern und RF auch weitere Autoantikörper ihre Aktivität gegen Autoantigene der Gelenke, wie etwa Typ-II-Kollagen, Glucose-6-phosphat-Isomerase und nukleare Antigene (5).

Die klinische Manifestation der RA betrifft hauptsächlich Synovialgelenke, die sich an den Punkten der größten Bewegungsfreiheit befinden und die von einer flüssigkeitsgefüllten Kapsel

umgeben sind. Nahezu alle Gelenke der Extremitäten sowie ein großer Teil der Gelenke des Körpers sind Synovialgelenke und bestehen aus Hyalinknorpel, einer Kapsel sowie dem Synovium. Das Synovium kleidet alle intrakapsulären Strukturen aus, mit Ausnahme der Kontaktflächen des artikulierenden Knorpels (12). Es ist zum einen für die Produktion der Synovia verantwortlich, die als Gelenkschmiere einen Gleitfilm für den Gelenkknorpel bildet. Zum anderen versorgt das Synovium den Gelenkknorpel mit Nährstoffen (5).

Die grundlegende Immunantwort innerhalb des rheumatoiden Synoviums findet in seiner äußeren Schicht statt, die primär aus Fibroblasten, Adipozyten, vereinzelten Immunzellen und Blutgefäßen besteht. Bei der RA kommt es hier zu einem Einstrom adaptiver Immunzellen, insbesondere von Lymphozyten und Plasmazellen (5, 13). Diese infiltrieren das Gewebe entweder ungeordnet oder bilden ektopische Keimzentren aus, in denen sich B-Zellen vermehren und zu Plasmablasten und Plasmazellen differenzieren und Antikörper wie RF und Anti-CCP-Antikörper produzieren. In solchen Keimzentren, die normalerweise in Lymphfollikel zu finden sind, kommt es zur Affinitätsreifung von B-Zellen, d. h. zu einer Optimierung der Immunantwort durch Veränderung von Antikörpergenen unter wiederholtem Kontakt mit Antigenen. Studien legen nahe, dass auch Antikörper produzierende Zellen in ektopischen Keimzentren innerhalb des Synovialgewebes eine durch B-Zellen initiierte Affinitätsreifung durchlaufen, was auf eine fortlaufende Immunantwort auf native und veränderte Peptide hindeutet (5, 14). Der relative Beitrag dieser Vorgänge zur Pathogenese der RA ist allerdings unklar, da der Großteil der Affinitätsreifung vor einem klinischen Ausbruch der RA zu beobachten ist (5).

Die innere Schicht des Synovium, die sich aus makrophagenähnlichen A-Synoviozyten und aus FLS zusammensetzt, steht in Kontakt zur Synovia und ist durchlässig für eine relativ freie Übertragung von Zellen und Proteinen. Im Rahmen pathogener Veränderungen in der RA kommt es aufgrund einer Aktivierung und Vermehrung von Synoviozyten zu einer Expansion dieser inneren Membranschicht. Durch makrophagenähnliche A-Synoviozyten werden vermehrt proinflammatorische Zytokine wie Interleukin-(IL)-1, IL-6 und Tumornekrosefaktor (TNF) produziert. FLS wiederum produzieren in großen Mengen Matrix-Metalloproteasen (MMP) und niedermolekulare Verbindungen wie Prostaglandine und Leukotriene, die für Entzündungsreaktionen von Bedeutung sind (5).

Irreversible Schäden an artikularem Knorpel und Knochen sind primäre Merkmale einer fortgeschrittenen RA. Die Vorgänge, die an diesen Schäden beteiligt sein können, sind heterogen und scheinbar spezifisch für Patienten, die Anti-CCP-positiv bzw. –negativ sind oder andere Autoantikörper haben (5). Makrophagen, neutrophile Granulozyten und Mastzellen sind an der Schädigung der Gelenke durch Freisetzung von Zytokinen und MMPs beteiligt. In erster Linie sind Cadherin-11-positive FLS, die vorranging MMPs produzieren, für die Zerstörung von Knorpel verantwortlich. Eine hohe Expression dieser Enzyme ist am sog. Pannus, der destruktiven Front des synovialen Gewebes auf der artikularen Oberfläche und Ort der direkten Knorpelinvasion, zu beobachten. Zwar werden hier auch endogene MMP-Inhibitoren exprimiert, diese sind aber unzureichend, um die Zerstörung der Knochen zu verhindern. Studien konnten zeigen, dass Gen- und Proteinniveaus der Proteasen im Synovium von

Patienten mit RA deutlich erhöht sind im Vergleich zu Patienten mit Osteoarthritis, einer Erkrankung der Gelenke, die primär auf mechanische Faktoren zurückzuführen ist. Ähnliches wurde für den Phänotyp der FLS beobachtet, der im rheumatoiden Synovium zur lokalen Matrixzerstörung beiträgt, was auf FLS aus gesunden Individuen oder Patienten mit Osteoarthritis nicht zutrifft. Dieser mit der RA assoziierte Phänotyp der FLS scheint zudem in der Lage, zwischen verschiedenen Gelenken zu migrieren und so eine Verbreitung der Krankheit zu fördern (5).

Knochenerosion geschieht in der RA hauptsächlich durch Osteoklasten, die in einer sauren Mikroumgebung die mineralisierte Knochenmatrix durch Produktion von Proteasen abbauen. Die Reifung und Aktivierung der Osteoklasten im entzündeten synovialen Gewebe wird initiiert durch die proinflammatorischen Zytokine IL-1, IL-6 und TNF (produziert von Makrophagen und FLS) sowie den Receptor Activator of Nuclear Factor-κB-Liganden (RANKL), der von aktivierten T-Zellen sezerniert wird (5). Auch Anti-CCP-Antikörper können möglicherweise an der Aktivierung von Osteoklasten und damit an der Initiation artikularer Schäden beteiligt sein. Derartige Interaktionen zwischen den Autoantikörpern und Osteoklasten könnten schon vor Ausbruch der Synovitis auftreten und mögliche neue Wege darstellen, auf denen Autoantikörper außerhalb ihrer Rolle in der Aktivierung des Komplementsystems zur Entzündung und Verformung von Gewebe beitragen (4, 5).

Insgesamt kommt es im Verlauf der RA in den Gelenken zu einer fortlaufenden Potenzierung der beschriebenen pathogenen Vorgänge, in deren Zentrum letztendlich proinflammatorische T-Zellen stehen, die Autoantikörper produzierende B-Zellen aktivieren und auch selbst durch Aktivierung anderer synovialer Zellen an Entzündungsreaktionen und Knochenschädigung beteiligt sind. Die resultierende Entzündung und Destruktion der Gelenke bringt eine verstärkte Invasion durch weitere proinflammatorische Zellen aus der Peripherie mit sich und führt so zu einer fortwährenden Kaskade pathogener Mechanismen (3).

Dabei wird das Entzündungsmilieu in der synovialen Umgebung durch ein komplexes Netzwerk aus Zytokinen und Chemokinen reguliert, das Entzündungsmechanismen und Gewebe beschädigende Aktivitäten miteinander verbindet. Die Entzündung in der RA wird verstärkt und verbreitet, indem synoviale Zellen Zytokine produzieren und sowohl parakrin als auch autokrin sezernieren. So produzieren etwa Makrophagen Zytokine, die benachbarte FLS, T-Zellen und dendritische Zellen aktivieren; durch diese Zellen kommt es wiederum zur Sekretion zusätzlicher Zytokine und zur weiteren Aktivierung anderer Zellen in der synovialen Umgebung. Auf diese Weise sorgen autonome Feedback-Loops für eine kontinuierliche Rekrutierung neuer Zellen und halten die unkontrollierte Immunaktivität und zelluläre Aktivierungsvorgänge im Entzündungsmilieu aufrecht und inhibieren die Apoptose. Endogene Inhibitoren wie das IL-1-Rezeptor-Antagonisten-Protein oder lösliche TNF-Rezeptoren werden ebenfalls lokal durch Makrophagen, neutrophile Granulozyten und Fibroblasten produziert, sind jedoch nicht ausreichend, um den Entzündungsmechanismen effektiv entgegenzuwirken (5).

JAK-STAT-Signalweg

Die Bedeutung von Zytokinen für die Pathogenese der RA wurde besonders durch die Entwicklung klinischer Interventionen näher beleuchtet. Viele pathogene Zytokine, darunter auch Mitglieder der IL-6-Familie, Interferone (IFN) und γ-Ketten-signalgebende Zytokine wie IL-15 und IL-7, übertragen ihre Signale nach Bindung an entsprechende Oberflächenrezeptoren über den Januskinase (JAK)-signal-transducers-and-activators-of-transcription (STAT)-Signalweg, der eine zentrale Rolle bei der Regulierung und Aufrechterhaltung grundlegender biologischer Prozesse, einschließlich Immunreaktionen, Zellproliferation und –differenzierung sowie Apoptose und Hämatopoese, einnimmt (5, 15, 16).

Zur Familie der JAKs zählen die vier Tyrosinkinasen (TYKs) JAK1, JAK2, JAK3 und TYK2, die im JAK-STAT-Signalweg mit insgesamt sieben bekannten Mitgliedern der STAT-Familie (STAT1, 2, 3, 4, 5A, 5B, 6) interagieren (17-19). Eingeleitet wird die Signalübertragung mit der Bindung eines extrazellulären Liganden, in der Regel eines Zytokins oder Wachstumsfaktors, an eine Einheit eines transmembranen Typ-I- oder Typ-II-Zytokinrezeptors, woraufhin es zur Dimerisierung zweier Rezeptoruntereinheiten kommt. Die Rezeptordimerisierung bringt zwei rezeptorassoziierte JAKs in direkte räumliche Nähe, sodass diese über Auto- und Transphosphorylierung zunächst sich selbst und in der Folge exponierte Tyrosinreste des Rezeptors phosphorylieren können. Dieser Vorgang aktiviert eine Bindungsstelle am Rezeptor, die die Rekrutierung und Bindung von STAT-Proteinen erlaubt. Innerhalb des hieraus entstehenden Komplexes aus Rezeptoreinheiten mit aktivierten JAKs und gebundenen STAT-Proteinen katalysieren die JAKs die Tyrosin-Phosphorylierung der STAT-Proteine, die anschließend vom Zytokinrezeptor dissoziieren und durch Dimerisierung in eine aktive Form übergehen. Nur in dieser aktivierten Form ist den STAT-Proteinen die Translokation in den Zellkern möglich, wo sie an ausgewählte Abschnitte der DNA binden und so die Expression der betreffenden Genabschnitte regulieren können (15, 20, 21). Entsprechend kann die gezielte Inhibierung der JAKs zu einer Unterbrechung der intrazellulären Phosphorylierungskaskade und damit zu einer Unterbrechung der Weiterleitung ausgewählter zellulärer Signale genutzt werden. Durch die fehlende Autophosphorylierung der JAKs und Tyrosin-Phosphorylierung des Rezeptors werden STAT-Moleküle nicht aktiviert und die Expression der betreffenden Gene unterbleibt (19).

Die Differenzierung der durch den JAK-STAT-Signalweg regulierten biologischen Prozesse erfolgt u. a. durch die Zusammenarbeit verschiedener JAK-Homo- und Heterodimere bei der Signalübertragung. Selektive JAK-Inhibitoren können somit auch selektiv biologische Prozesse beeinflussen. Für die Initiierung und Aufrechterhaltung von Entzündungsreaktionen sind beispielsweise JAK1-abhängige IL- und IFN-Signalkaskaden notwendig, welche über ein komplexes Signalnetzwerk eine Vielzahl an Zelltypen des Immunsystems und immunmodulatorischen Prozessen regulieren. Zu diesen von cytoplasmatischen JAK1-Signalen abhängigen Prozessen gehört u. a. die entzündungsbedingte Akutphasen-Antwort und die Aktivierung und funktionale Regulation von Synoviozyten und Osteoklasten bzw. der Knochenresorption (19, 22, 23). Entsprechend stellen besonders JAK1-Inhibitoren effektive Wirkstoffe für eine Behandlung der RA dar. Studien konnten zeigen, dass der Rückgang von phosphorylierten STAT1 und STAT3 durch JAK-Inhibierung in synovialem Biopsat mit einer

klinischen Verbesserung der RA korreliert. Die Aktivierung von STAT1 und STAT3 ist eng mit dem JAK1- und IL-6-Signalweg verknüpft (5).

Zu weiteren Kinasen anderer Signalwege, die als potenzielle Ziele für therapeutische Interventionen untersucht wurden gehören p38-mitogenaktivierte Proteinkinasen, die Milzthyrosinkinase oder die Bruton-Tyrosinkinase, allerdings waren entsprechende Anstrengungen bislang mit weniger Erfolg verbunden. Dennoch zeigt sich, dass die komplexen pathogenen Pfade, die zu einer etablierten RA führen, diverse mögliche Ansatzpunkte liefern, um wirksame Therapien zu entwickeln. Gleichzeitig weisen die unterschiedlichen wirksamen Therapieoptionen sowie die Vielfalt an biologischen Prozessen, die an der Pathogenese der RA beteiligt sind, darauf hin, dass der klinische Phänotyp der Erkrankung nicht von einem singulären Mechanismus herrührt, sondern vielmehr von unterschiedlichen Mechanismen, die vereint in einem finalen Pfad zusammenlaufen, der in seiner Gänze noch verstanden werden muss (5).

Verlauf der Erkrankung

Nach aktuellem Erkenntnisstand wird der Verlauf der RA in drei aufeinanderfolgende Phasen aufgeteilt: Eine asymptomatische Phase, in der noch keine Autoimmunität nachweisbar ist und nur eine genetische Prädisposition vorliegt; eine präklinische Phase, die weiterhin asymptomatisch verläuft, in der jedoch mit der RA assoziierte Autoantikörper wie RF und Anti-CCP-Antikörper nachgewiesen werden können; und eine klinische Phase, in der die Synovitis mit akuten Symptomen klinisch in Erscheinung tritt. In dieser letzten Phase kann zudem zwischen einer frühen RA, in der eine undifferenzierte Arthritis diagnostiziert wird, und einer etablierten RA, in der eine Klassifizierung der Erkrankung möglich ist, unterschieden werden (5).

Ein typischer Verlauf der klinischen Phase der RA beginnt mit dem schleichenden Auftreten erster Anzeichen und Symptome über Wochen und Monate. Dazu zählen Steifigkeit, Schwellung und Bewegungsschmerz in einem oder mehreren Gelenken. Die Anzahl und Verteilung der betroffenen Gelenke variiert je nach Patient stark, bei fortschreitender Erkrankung sind allerdings in der Regel mehrere Gelenke, vor allem Finger- und Fußgelenke, involviert, die sich symmetrisch über die Körperhälften verteilen. Allgemein zeichnet sich der Krankheitsverlauf durch eine fortwährende und progressive Krankheitsaktivität aus. Bei Vorliegen einer zunächst undifferenzierten Arthritis kann es in den ersten Monaten nach Einsetzen von Symptomen zu einer spontanen Remission kommen, und eine weitere Entwicklung zu einer etablierten RA kann in diesen Fällen ausbleiben (5, 24). Ein solcher Verlauf wird besonders mit seronegativen Patienten assoziiert und betrifft weniger als 10 % der Patienten. In der frühen Phase der RA kann es zudem zu einem sog. palindromischen Rheumatismus kommen, in dem sich Episoden hoher Krankheitsaktivität mit Phasen ohne Symptomen abwechseln (24).

Symptomatik

Von den symptomatischen Erscheinungen der RA sind hauptsächlich die Gelenke der Patienten betroffen. Dabei ist Schmerz, nicht zuletzt wegen seiner Persistenz, eines der vorrangigsten

Symptome der RA und einer der Hauptbeweggründe von Patienten mit RA, medizinische Hilfe zu suchen (25). Ein Großteil der Patienten sieht zudem eine Verbesserung des Schmerzes als prioritäres Ziel einer Behandlung (26).

Fatigue ist für Patienten mit RA ein weiteres wichtiges Symptom, das entscheidenden Einfluss auf ihrer Lebensqualität hat und deren Verbesserung nach dem Empfinden von Patienten Ziel einer Therapie sein sollte (25). Dabei ist Fatigue von einfacher Müdigkeit abzugrenzen und vereint Erscheinungen physischer Erschöpfung mit kognitiven Zuständen wie Motivationslosigkeit und Konzentrationsstörungen (27). Etwa 40 – 80 % der Patienten mit RA leiden an Fatigue, deren Ursache im Kontext der RA besonders mit Schmerzen und Depression assoziiert wird (25).

Ebenfalls eine wichtige Begleiterscheinung der RA ist die Morgensteifigkeit. Durch den in der RA gestörten circadianen Rhythmus der Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine treten Symptome wie die Steifigkeit von Gelenken und Schmerz häufig verstärkt am Morgen auf (28). Eine große Mehrzahl sowohl von Patienten als auch Rheumatologen benennen die Morgensteifigkeit als bedeutenden Faktor für die Lebensqualität der Patienten, die in Zusammenhang mit der drastisch eingeschränkten Funktionsfähigkeit am Morgen häufig von Wut und Frustration berichten (29).

Die genannten Symptome wie Schmerz und Fatigue können im Rahmen der RA als direkte symptomatische Konsequenzen der Erkrankung betrachtet werden. Sie treten bereits in der frühen Phase der RA auf und können über den Verlauf der Erkrankung bestehen bleiben. Diesen Symptomen kausal nachgestellt sind die für die RA charakteristischen Funktionseinschränkungen, die durch persistente Schmerzen, die anhaltende Synovitis und fortschreitende Schädigung der Gelenke verursacht werden (25). Die Belastung durch diese Funktionseinschränkungen ist beträchtlich, zumal sie negativen Einfluss auf die Fähigkeit der Patienten nehmen, Alltagstätigkeiten zu bewältigen (30).

Eine Folge dieser funktionellen und sozialen Einschränkungen können für viele Patienten mit RA Depressionen sein (25). Es wurde gezeigt, dass entsprechende depressive Symptome eine Prävalenz von über 50 % in Patienten mit RA haben (31). Depressionen werden im Kontext der RA mit einem verschlechterten Gesundheitszustand und verringerter Lebensqualität in Verbindung gebracht, und können wiederum ein verstärktes Schmerzempfinden und stärkere Fatigue zur Folge haben (25).

Durch die RA verursachte Einschränkungen haben überdies signifikanten Einfluss auf die Arbeitsfähigkeit von Patienten und tragen so nicht zuletzt auch zur ökonomischen Belastung des Individuums bei (32). Chronische Erkrankungen wie die RA können zu reduzierter Produktivität, Arbeitsausfällen und gar zur vollständigen Arbeitsunfähigkeit und Arbeitslosigkeit führen (33). Es wurde gezeigt, dass Patienten mit RA bei ihrer Arbeit 13 – 82 Fehltage pro Jahr haben, wobei die Arbeitsausfälle mit der Krankheitsaktivität korrelieren. Da die Arbeitsfähigkeit mit dem Verlauf der Krankheit weiter abnimmt, können Patienten mit RA ihrer Arbeit häufig nicht so lange nachgehen wie die übrige Bevölkerung. Bis

zu 85 % der Patienten mit schweren Funktionseinschränkungen sind zu einem frühzeitigen Ruhestand gezwungen (32, 34).

Weitere, extraartikuläre Symptome, in der sich die RA mitunter äußern kann, sind Rheumaknoten oder Begleiterkrankungen etwa des kardiovaskulären Systems, der Lunge oder durch Infektionen (5, 35). Auch ein erhöhtes Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse wurde für Patienten mit RA berichtet (36).

Diagnose und Klassifikationskriterien

Die Diagnose der RA ist aufgrund der Heterogenität der Erkrankung ein äußerst individueller Prozess, der in der Regel von einem Rheumatologen durchgeführt wird. Die Schwellung synovialer Gelenke, begleitet von Morgensteifigkeit und Druckempfindlichkeit bei der Untersuchung, sind dabei klinische Schlüsselmerkmale. Die betroffenen Gelenke sind sehr spezifisch im Vergleich zu anderen Gelenkerkrankungen. Dazu gehören die Grund- und Mittelgelenke von Fingern und Zehen sowie Hand-, Sprung-, Ellenbogen-, Knie- und Hüftgelenke. Wenngleich alle peripheren Gelenke von der RA betroffen sein können, ist die Abwesenheit von Symptomen in Finger- und Zehenendgelenken sowie in axialen Gelenken (mit Ausnahme des C1-C2-Gelenks der Wirbelsäule) auffällig. Des Weiteren grenzt sich die RA von anderen Arthritiden durch ihren äußerst destruktiven Verlauf ab, der einen entzündlichen Abbau von Knorpel und die Schädigung von (peri)artikulärem Knochengewebe mit sich bringt (5).

Trotz dieser typischen Beobachtungen ist eine differenzierte Diagnose der RA, besonders in ihrer frühen Phase, schwierig, da sich viele andere Krankheiten in ihrer klinischen Erscheinung ähneln, wie etwa Psoriasis-Arthritis, virale Arthritis, Lyme-Arthritis, Osteoarthritis oder Erkrankungen des Stoffwechsels und des Bindegewebes (5).

Für die RA wurden bislang keine allgemeinen diagnostischen Kriterien festgelegt. Grund hierfür sind nicht nur die Schwierigkeiten, die sich aus der Heterogenität der Erkrankungen ergeben, sondern auch die potenziell schwerwiegenden Konsequenzen einer falschen Diagnose. Es existieren jedoch Klassifikationskriterien, die klinische Manifestationen und serologische Parameter umfassen. Klassifikationskriterien zielen nicht darauf ab, die Patienten in ihrer Gesamtheit abzubilden, sondern dienen eher der Stratifizierung von Patienten mit vergleichbaren Charakteristika für die klinische Forschung und zeichnen sich durch hohe Spezifität und niedrige Sensitivität aus (5).

ACR/EULAR-Klassifikationskriterien für die RA

Eine frühzeitig beginnende Therapie der RA ist mit einer Verbesserung klinischer Ergebnisse verbunden und reduziert die Entwicklung von Gelenkschäden und Funktionseinschränkungen, die idealerweise durch eine rechtzeitige Intervention vor ihrem Eintreten gänzlich verhindert werden sollen. Vor diesem Hintergrund aktualisierte das American College of Rheumatology (ACR) in Zusammenarbeit mit der European League Against Rheumatism (EULAR) 2010 ihre Klassifikationskriterien für die RA, mithilfe derer im Kontext klinischer Studien Patienten danach stratifiziert werden können, ob sie an einer RA leiden oder nicht. Die neuen Kriterien wurden in erster Linie eingeführt, um auch Patienten in einem frühen Stadium der RA, für die

eine frühzeitige Intervention von besonderem Nutzen wäre, mit einzuschließen und die Grundlage dafür zu schaffen, diese in der klinischen Forschung adäquat zu berücksichtigen (37).

Die Klassifikationskriterien (Tabelle 3-1) sollen bei Patienten mit erstmalig auftretenden Symptomen einer undifferenzierten Synovitis Anwendung finden, und dabei in ihrer Abgrenzung folgende Aufgaben erfüllen: (1) Die Identifikation von Patienten mit hohem Risiko für eine chronische RA und erosive Schäden; (2) eine Basis bilden für die Einleitung einer krankheitsmodifizierenden Therapie; (3) die nachträgliche Erfassung von Patienten im späteren Krankheitsverlauf ermöglicht. Die zu evaluierende Zielpopulation ist dabei klar festgelegt als Patienten, die mindestens ein Gelenk mit definierter klinischer Synovitis aufweisen, welche durch keine andere Erkrankung besser erklärt werden kann (Differentialdiagnosen können sich dabei je nach Patient unterscheiden). Geeignete Patienten werden anhand vier weiterer Kriterien (Gelenkbeteiligung, Serologie, Akute-Phase-Reaktion, Dauer der Symptome) untersucht, um eine gesicherte Diagnose zu stellen. Der Gesamtscore reicht von 0 – 10, wobei ein Score ≥ 6 Punkte einer gesicherten RA entspricht (37).

Neben Patienten mit erstmalig auftretender Symptomatik sollen auch Patienten mit erosiven Erscheinungen, die für eine RA typisch sind, und eine Krankengeschichte aufweisen, die mit einer früheren Erfüllung der Klassifikationskriterien übereinstimmt, als RA-Patienten klassifiziert werden. Dies gilt ebenso für Patienten mit Langzeiterkrankung, inklusive jener, deren Erkrankung inaktiv ist (mit oder ohne Behandlung) und die, basierend auf retrospektiv verfügbaren Daten, die Klassifikationskriterien bereits zu einem früheren Zeitpunkt erfüllten. Zwar sind Patienten mit einer Bewertung von weniger als 6 Punkten als nicht an RA erkrankt einzustufen, jedoch kann mit der Zeit ihr Status neu bewertet werden und ein kumulatives Erfüllen der Kriterien ist dabei möglich (37).

Tabelle 3-1:Die 2010 ACR/EULAR-Klassifikationskriterien für die RA

Zielpopulation, die getestet werden sollte: Patienten, die 1. mindestens ein Gelenk mit definierter klinischer Synovitis aufweisen, welche 2. durch keine andere Erkrankung besser erklärt werden kann.	
Klassifikationskriterien	**Punkte**
A. Gelenkbeteiligung[a]	
1 großes Gelenk[b]	0
2 – 10 große Gelenke	1
1 – 3 kleine Gelenke[c] (mit oder ohne Beteiligung großer Gelenke)	2
4 – 10 kleine Gelenke (mit oder ohne Beteiligung großer Gelenke)	3
> 10 Gelenke (mindestens 1 kleines Gelenk)[d]	5
B. Serologie[e,f]	
RF negativ *und* Anti-CCP negativ	0
RF niedrig positiv *oder* Anti-CCP nierdrig positiv	2
RF hoch positiv *oder* Anti-CCP hoch positiv	3
C. Akute-Phase-Reaktion[f,g]	
normales CRP *und* normale ESR	0
abnormales CRP *oder* abnormale ESR	1
D. Dauer der Symptome[h]	
< 6 Wochen	0
≥ 6 Wochen	1
Klassifikationsalgorithmus: Die Punkte aus den Kategorien A – D werden addiert. Bei einer Gesamtpunktzahl ≥ 6/10 gilt das Vorliegen einer rheumatoiden Arthritis als bestätigt.	
a: „Beteiligt“ sind Gelenke, die bei Untersuchung geschwollen oder druckschmerzhaft sind und bei denen mittels Bildgebung eine Synovitis nachgewiesen werden kann. Fingerendgelenke, die ersten Daumensattelgelenke und die ersten Zehengrundgelenke sind von der Bewertung ausgeschlossen. Die Kategorien der Gelenkverteilung werden klassifiziert durch den Ort und die Anzahl der beteiligten Gelenke, wobei eine Platzierung in der höchsten Kategorie basierend auf dem Muster der Gelenkverteilung möglich ist. b: „Große Gelenke:“ Schulter-, Ellenbogen-, Hüft-, Knie- und Sprunggelenke c: „Kleine Gelenke:“ Fingergrundgelenke, Fingermittelgelenke, zweites bis fünftes Zehengrundgelenk, Großzehenmittelgelenk und Handgelenke d: Mindestens ein beteiligtes Gelenk muss ein kleines Gelenk sein, alle anderen Gelenke können zusätzliche kleine, große oder weitere Gelenke, die nicht woanders spezifisch aufgelistet sind, beinhalten. e: „Negativ“ bezieht sich auf Werte in internationaler Einheit (international unit, IU), die kleiner oder gleich sind als die „normale“ Obergrenze (upper limit of normal, ULN), die für das jeweilige Labor und Assay gelten; „niedrig positiv“ steht für IU-Werte, die größer sind als die ULN, aber nur bis das maximal Dreifache; „hoch positiv“ steht für IU-Werte, die mehr als dreimal so groß sind wie die ULN; liegen Informationen zum RF nur als positiv oder negativ vor, so sollte ein positives Ergebnis als „niedrig positiv“ bzgl. RF gewertet werden. f: Mindestens ein Testergebnis ist zur Klassifikation erforderlich. g: „Normal/abnormal“ wird bestimmt durch die jeweiligen Laborstandards. h: Dauer von Anzeichen und Symptomen einer Synovitis der Gelenke, die zum Zeitpunkt der Beurteilung klinisch relevant sind, gemäß Selbstbeurteilung des Patienten und unabhängig vom Status der Behandlung. ACR: American College of Rheumatology; CCP: zyklische citrullinierte Peptide; CRP: C-reaktives Protein; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; EULAR: European League Against Rheumatism; RA: Rheumatoide Arthritis; RF: Rheumafaktor; ULN: oberer Normwert Quelle: Modifiziert nach (37)	

Schwere der Erkrankung

Anders als etwa für bestimmte Stoffwechselerkrankungen, für die über spezifische Laborwerte Aussagen zur Krankheitsschwere bzw. Wirksamkeit einer Therapie getroffen werden können, gibt es für die RA aufgrund ihrer komplexen Pathogenese keine verlässlichen Biomarker, mittels derer über einen allgemeinen Entzündungszustand hinaus die Schwere der Erkrankung zu erfassen ist. Am ehesten ist dies gegenwärtig durch Bestimmung der Krankheitsaktivität möglich (5). Gemäß aktuellen Leitlinien ist heute das primäre Ziel einer Therapie der RA das Erreichen einer Remission oder niedrigen Krankheitsaktivität (low disease activity, LDA). Um diese Ziele zu erreichen ist es erforderlich, die Krankheitsaktivität von Patienten regelmäßig zu kontrollieren und unter Umständen Anpassungen der Therapie vorzunehmen (11, 38, 39). Zur Erfassung der Krankheitsaktivität stehen in der klinischen Praxis diverse Messinstrumente zur Verfügung, die sich aus teils unterschiedlichen Komponenten zusammensetzen.

Zu indexbasierten Scores, die zur Bestimmung der Krankheitsaktivität geeignet sind und von der ACR empfohlen werden, zählen der disease activity score mit 28 Gelenken (DAS28), der simplified disease activity index (SDAI) und der clinical disease activity index (CDAI). Diese Scores kombinieren auf unterschiedliche Weise die Anzahl beteiligter Gelenke, Serumparameter der Akute-Phase-Reaktion (Erythrozytensedimentationsrate [erythrocyte sedimentation rate, ESR] oder CRP) sowie die globale Krankheitsaktivität beurteilt durch den Arzt (physician's global assessment of disease activity, PhysGADA) und patientenberichtet (patient's global assessment of disease activity, PtGADA) mittels visueller Analogskala (5, 40). Die etablierten numerischen Trennpunkte dieser Scores zur Einteilung der Krankheitsaktivität sind in Tabelle 3-2 wiedergegeben.

Für den Zustand der Remission, der keiner oder höchstens minimaler Krankheitsaktivität entspricht, empfehlen ACR und EULAR eine Definition gemäß SDAI $\leq$ 3,3 und CDAI $\leq$ 2,8 und führen darüber hinaus die strenge Boolesche Definition der Remission ein, der zufolge ein Patient sich nur dann in Remission befindet, solange die Werte aller beteiligter Komponenten $\leq$ 1 sind (5, 38, 41). Für diese Definitionen der Remission wurde eine hohe Korrelation zur Abwesenheit weiter fortschreitender Gelenkschäden sowie zur Abwesenheit einer subklinischen Synovitis bei Untersuchungen durch Magnetresonanztomografie (MRT) und Sonografie festgestellt (38).

Tabelle 3-2: Kriterien zur Bestimmung der Krankheitsaktivität in der RA

Score	Komponente	Krankheitsaktivität			
		Remission	**niedrig**	**moderat**	**hoch**
DAS28-ESR DAS28-CRP	• Anzahl druckschmerzhafter Gelenke (0 – 28) • Anzahl geschwollener Gelenke (0 – 28) • ESR (mm/h)/CRP (mg/dl) • PtGADA (mm)	< 2,6	≥ 2,6 bis ≤ 3,2	> 3,2 bis ≤ 5,1	> 5,1
SDAI	• Anzahl druckschmerzhafter Gelenke (0 – 28) • Anzahl geschwollener Gelenke (0 – 28) • PtGADA (cm) • PhysGADA (cm) • CRP (mg/dl)	≤ 3,3	> 3,3 bis ≤ 11	> 11 bis ≤ 26	> 26
CDAI	• Anzahl druckschmerzhafter Gelenke (0 – 28) • Anzahl geschwollener Gelenke (0 – 28) • PtGADA (cm) • PhysGADA (cm)	≤ 2,8	> 2,8 bis ≤ 10	> 10 bis ≤ 22	> 22
Boolesche Definition der Remission	• Anzahl druckschmerzhafter Gelenke (0 – 28) • Anzahl geschwollener Gelenke (0 – 28) • PtGADA (cm) • CRP (mg/dl)	alle ≤ 1			

CDAI: clinical disease activity index; CRP: C-reaktives Protein; DAS: disease activity score; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; PhysGADA: Beurteilung der globalen Krankheitsaktivität durch den Arzt; PtGADA: patientenberichtete globale Krankheitsaktivität; RA: Rheumatoide Arthritis; SDAI: simplified disease activity index.

Quelle: Modifiziert nach (4, 39-41)

Für die Beurteilung der Krankheitsschwere ist es zudem wichtig, funktionelle Einschränkungen zu erfassen, denen Patienten mit RA durch die Erkrankung ausgesetzt sind. Eine Möglichkeit, den funktionellen Status von Patienten mit RA zu klassifizieren, ist durch entsprechende revidierte Kriterien der ACR von 1991 gegeben. Diese sollen behandelnden Ärzten als einfaches Werkzeug dienen, die Beeinträchtigung eines Patienten durch die Erkrankung zu kategorisieren und ggf. auch Aussagen über die Arbeitsfähigkeit zu treffen. Die Kriterien sind nach aufsteigender Schwere der Einschränkungen in vier Klassen gegliedert (Tabelle 3-3). Im klinischen Alltag ist jedoch für die Beurteilung der funktionellen Beeinträchtigung die Verwendung von Fragebögen zur Selbstbeurteilung vorzuziehen (42). Der etablierte Standard zur Messung des funktionellen Status von Patienten mit RA ist der health assessment questionnaire – disability index (HAQ-DI) (43).

Tabelle 3-3: ACR-Kriterien zur Klassifikation des globalen funktionellen Status in der RA

Klasse	Funktioneller Status
I	Vollständige Fähigkeit zur Verrichtung üblicher Aktivitäten des täglichen Lebens (Selbstversorgung, berufliche und freizeitliche Aktivitäten)
II	Fähigkeit zur Selbstversorgung und zur Verrichtung beruflicher Aktivitäten, jedoch Einschränkung bei freizeitlichen Aktivitäten
III	Fähigkeit zur Selbstversorgung, jedoch Einschränkung bei beruflichen und freizeitlichen Aktivitäten
IV	Einschränkung der Fähigkeit zur Selbstversorgung sowie bei beruflichen und freizeitlichen Aktivitäten
Zur Selbstversorgung zählen Anziehen, Essen, Waschen, Körperpflege, Toilettengänge. Freizeitliche Aktivitäten und berufliche Aktivitäten (Arbeit, Schule, Hausarbeit) sind von Patienten gewünscht und alters- und geschlechtsabhängig. ACR: American College of Rheumatology; RA: Rheumatoide Arthritis. Quelle: Modifiziert nach (42)	

Weiterhin ist es zur Beurteilung der Krankheitsschwere wichtig, das Fortschreiten irreversibler Gelenkschäden zu untersuchen, welches heutzutage durch Behandlung aufgehalten und verhindert werden soll. In der alltäglichen Praxis werden entsprechende radiologische Untersuchungen üblicherweise jährlich durchgeführt und semiquantitativ ausgewertet (4). Akkuratere formale Bewertungen radiologischer Ergebnisse werden im Rahmen klinischer Studien herangezogen, wobei etwa standardisierte Scores nach Sharp, van der Heijde-Sharp oder Larsen Anwendung finden (4, 44, 45). Auch andere bildgebende Verfahren gewinnen für die Diagnose der RA an Bedeutung. So können mittels MRT Knochenmarködeme entdeckt werden, die möglicherweise auf Knochenerosion hinweisen. Sonografie der Gelenke erlaubt eine Beurteilung des Ausmaßes ihrer Entzündung, ist allerdings generell ungeeignet zur Feststellung und Beobachtung der Krankheitsaktivität. Tatsächlich können bei Untersuchungen durch MRT oder Sonografie auch bei gesunden Individuen Anzeichen einer Synovitis festgestellt werden (4).

Charakterisierung der Zielpopulation

Die RA stellt die chronisch-entzündliche Gelenkerkrankung mit der höchsten Prävalenz dar; für Deutschland wurde konsistent eine 1-Jahresprävalenz von 0,5 – 1,2 % innerhalb der erwachsenen Bevölkerung publiziert (1, 2). Der höchste Anteil von Patienten mit RA lag in den Altersgruppen zwischen 71 – 80 Jahren (27,0 %), gefolgt von den Altersgruppen 61 – 70 Jahren (25,1 %) und 51 – 60 Jahren (21,6 %) (46). Frauen sind deutlich häufiger von RA betroffen als Männer: Gemäß Kerndokumentation beträgt der Anteil betroffener Frauen an der Gesamtpopulation 74,5 % (46).

Die Zielpopulation (ZP) für die Behandlung mit Upadacitinib sind erwachsene Patienten mit einer mittelschweren bis schweren aktiven RA, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (47). 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[4] 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 eingesetzt werden (47).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die Therapielandschaft für die RA hat sich durch die Entwicklung krankheitsmodifizierender Arzneimittel nachhaltig verändert. Moderne Therapieoptionen haben es ermöglicht, detaillierte Behandlungsalgorithmen zu entwickeln, die auf das Erreichen streng formulierter Therapieziele ausgerichtet sind. In Deutschland wurde dieser fortschreitenden Entwicklung 2018 durch die Veröffentlichung einer S2e-Leitlinie zur Therapie der RA Rechnung getragen (11). Diese baut auf der S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) von 2012 auf, die wiederum die EULAR-Empfehlungen von 2010 als Vorlage hatte; Letztere wurden seither ihrerseits zweimal (2013 und 2016) aktualisiert, was ebenfalls die Fortschritte auf dem Gebiet der RA in den vergangenen Jahren widerspiegelt (38, 48, 49).

[4] Ungünstige Prognosefaktoren:
- Nachweis von Autoantikörpern (z. B. RF, 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. CRP, ESR)
- Frühes Auftreten von Gelenkerosionen

Behandlungsmanagement und Therapieziele

Konsens der Empfehlungen durch ACR, EULAR und DGRh ist die Behandlung der RA nach dem übergeordneten Prinzip des Treat-to-Target (11, 38, 40). Das Ziel einer jeden Therapie ist die Remission der Erkrankung, die heute als nahezu vollständige Entzündungs- und Beschwerdefreiheit definiert ist. Sollte dieses Ziel nicht zu erreichen sein, stellt LDA die einzige akzeptable Alternative dar (11). Tatsächlich konnte gezeigt werden, dass der Zustand der Remission selbst im Vergleich zur LDA für Patienten mit signifikanten Verbesserungen in den Bereichen funktionaler Status, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Arbeitsfähigkeit verbunden ist. Ähnliches konnte für den Zustand einer LDA im Vergleich zu einer moderaten und hohen Krankheitsaktivität festgestellt werden (50). Zur Erfassung der Krankheitsaktivität sollte ein indexbasierter Score herangezogen werden (DAS28, SDAI oder CDAI). Für den Zustand der Remission empfehlen ACR und EULAR eine Definition gemäß SDAI und CDAI oder Booleschen Kriterien als Therapieziel (11, 38, 41).

Um diese strengen Therapieziele zu erreichen, soll frühestmöglich nach Diagnosestellung mit einer DMARD-Therapie begonnen werden, da sich dies nachweislich positiv auf das Therapieansprechen und den Krankheitsverlauf auswirkt. Der Status der Krankheitsaktivität muss bei aktiver Erkrankung regelmäßig, idealerweise alle ein bis drei Monate, mit einem indexbasierten Score überprüft werden. Für den Fall, dass nach drei Monaten keine Verbesserung eingetreten ist oder das Therapieziel nach sechs Monaten nicht erreicht wurde, sollte eine Eskalation der Therapie erfolgen. Die erstmalige Behandlung der RA erfolgt in der Regel mit csDMARDs, wobei MTX aufgrund der gut belegten Wirksamkeit und Verträglichkeit als Intervention der ersten Wahl („anchor drug“) gilt. Kommt es im Zuge der initialen Therapie zum Verfehlen der Therapieziele, sollte die Art der Therapieeskalation nach der Krankheitsaktivität und möglicherweise vorliegenden ungünstigen Prognosefaktoren[5] gewählt werden. Bei moderater Krankheitsaktivität und der Abwesenheit ungünstiger Prognosefaktoren wird zunächst die Kombination mehrerer csDMARDs empfohlen. Bei Vorliegen hoher Krankheitsaktivität und ungünstiger Prognosefaktoren sollte die Therapie direkt auf eine Kombination aus einem csDMARD mit einem bDMARD oder einem tsDMARD eskaliert werden. Soweit es möglich ist, sollten bDMARDs und tsDMARDs dabei vorzugsweise mit MTX kombiniert werden, zudem weisen Studien darauf hin, dass eine derartige Kombinationstherapie einer Monotherapie mit bDMARDs oder tsDMARDs grundsätzlich vorzuziehen ist. Eine analoge Eskalation der Therapie ist ebenfalls dann vorzunehmen, wenn ursprünglich keine ungünstigen Prognosefaktoren bestanden und durch eine erste Anpassung der Behandlung auf mehrere csDMARDs die Therapieziele nach zwölf bzw. 24 Wochen ebenfalls nicht erreicht werden konnten (11). Studien belegen die Wichtigkeit einer solch strengen Kontrolle der Krankheitsaktivität und einer entsprechend frühzeitigen

[5] Ungünstige Prognosefaktoren:
- Nachweis von Autoantikörpern (z. B. RF, 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. CRS, ESR)
- Frühes Auftreten von Gelenkerosionen

Umstellung der Therapie, ohne die das Erreichen der Therapieziele signifikant erschwert wird und es eher zu einer radiologischen Progression und dauerhaften funktionellen Einschränkungen kommt (51, 52). Ist auch das Ansprechen auf eine Therapie mit bDMARDs unzureichend, sollte auf ein anderes bDMARD mit gleichem oder anderem Wirkmechanismus oder auf ein tsDMARD gewechselt werden, wobei es Hinweise darauf gibt, dass ein Wechsel des Wirkmechanismus möglicherweise von Vorteil sein kann. Im Detail empfiehlt die deutsche S2e-Leitlinie, dass nach einem zweiten bDMARD-Versagen der Wirkmechanismus gewechselt werden sollte und die Autoren geben sonst keine weiteren Therapieempfehlungen für solche Patienten mit mehrfach unzureichendem Ansprechen auf bDMARDs (11).

Aktuelle Therapieoptionen

Die Gruppe der csDMARDs umfasst eine Reihe von synthetischen Wirkstoffen mit unspezifischer immunsuppressiver und/oder antiinflammatorischer Wirkung. Sie werden als Basistherapie eingesetzt, wobei MTX aufgrund der gut belegten Wirksamkeit und Verträglichkeit als Intervention der ersten Wahl gilt. Der Einsatz anderer csDMARDs, speziell Leflunomid oder Sulfasalazin, wird nur bei Kontraindikationen gegenüber MTX empfohlen. Auch für eine Kombinationstherapie mit mehreren csDMARDs als Starttherapie konnten keine Vorteile belegt werden. Im Vergleich zu diesen csDMARDs werden Antimalariamittel wie Hydroxychloroquin nicht als gleichwertige Alternative betrachtet. Andere ehemalige Basistherapeutika werden heute nur noch in Ausnahmefällen eingesetzt (Azathioprin, Ciclosporin A) oder sind nicht mehr verfügbar (parenterales Gold). Ist bei Versagen der Starttherapie mit einem csDMARD für Patienten eine Kombination mehrerer csDMARDs als Therapie vorgesehen, sind häufig angewandte Kombinationen etwa MTX/ Sulfasalazin/Hydroxychloroquin oder MTX/Leflunomid. Aufgrund ihrer schnell einsetzenden antiinflammatorischen Wirkung sollte eine Starttherapie der RA zudem von einer Behandlung mit Glukokortikoiden begleitet werden, die jedoch bei optimierter DMARD-Therapie idealerweise besonders auf längere Sicht ausgeschlichen werden sollten (11).

Im Gegensatz zu den csDMARDs handelt es sich bei den bDMARDs um zielgerichtete Therapien, die entweder Zytokine oder Zytokinrezeptoren blockieren, die eine zentrale Rolle für die Pathogenese der RA spielen oder spezifisch gegen T- oder B-Zellen wirksam sind. Die bDMARDs kommen zum Einsatz, wenn mit csDMARDs keine ausreichende Krankheitskontrolle mehr erreicht werden kann. Fünf der derzeit verfügbaren bDMARDs sind TNF-Antagonisten: Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab und Infliximab. Des Weiteren stehen mit Tocilizumab und Sarilumab IL-6-Rezeptor-Antagonisten zur Verfügung. Dem IL-1-Rezeptor-Antagonist Anakinra kommt trotz Zulassung bei der Behandlung der RA kaum noch Bedeutung zu. Daneben sind die zellspezifischen Wirkstoffe Rituximab (gegen B-Zellen) und Abatacept (gegen T-Zellen) zur Behandlung der RA zugelassen. Während der Antikörper Rituximab über die Bindung an das Oberflächenantigen CD20 eine Depletion von B-Zellen bewirkt, führt das zytotoxische T-Lymphozyten-Antigen-4 (CTLA-4)-Fusionsmolekül Abatacept über eine Bindung an CD80 und CD86 auf Antigen präsentierenden Zellen zu einer Blockade der T-Zell-Aktivierung (5, 11).

Die derzeitig einzigen Vertreter der Klasse der tsDMARDs Upadacitinib, Baricitinib und Tofacitinib greifen hingegen als Inhibitoren der JAK-Familie gezielt in den intrazellulären JAK-STAT-Signalweg ein, der an der Weiterleitung von Signalen verschiedenster Zytokine und Wachstumsfaktoren beteiligt ist. Bei den vorliegenden JAK-Inhibitoren handelt es sich um niedermolekulare synthetische Wirkstoffe. Im Kontext des Therapiealgorithmus sind gemäß nationalen und internationalen Leitlinien diese Substanzen den bDMARDs gleichgestellt. Konkret bedeutet dies, dass JAK-Inhibitoren analog zu bDMARDs zur Eskalation der Therapie empfohlen werden, falls durch die Behandlung mit csDMARDs die festgelegten Therapieziele nicht erreicht werden können (11, 38).

Trotz der vorhandenen Therapieoptionen sind für viele Patienten die Therapieziele LDA und insbesondere eine dauerhaft anhaltende Remission nach wie vor nicht zu erreichen, sodass weiterhin ein hoher Bedarf nach neuen Möglichkeiten der Behandlung besteht (5, 53).

Dabei scheint gerade die Wirksamkeit der therapeutischen Intervention im ersten Jahr der Behandlung entscheidend für die weitere Prognose zu sein (53). Besonders nach einem Versagen einer initialen MTX-Therapie verschlechtert sich die Aussicht auf eine erfolgreiche Behandlung deutlich, insbesondere beim Einsatz weiterer csDMARDs, was die Optionen für solche Patienten einschränkt (54). Ein bedeutender Bestandteil dieser Optionen stellen TNF-Antagonisten und andere bDMARDs dar. Diese zeigen jedoch bei ca. 30 – 40 % der Patienten kein Ansprechen. Bei noch mehr Patienten kommt es überdies während der Therapie zu einem Verlust der Wirksamkeit, was unter anderem mit der Bildung von Anti-Drug-Antikörpern in Zusammenhang stehen kann, die bei der Behandlung mit Biologika auftreten können (55-57). Laut einer 2016 veröffentlichten Metaanalyse des britischen National Institute for Health and Care Excellence (NICE) liegen bei Patienten, die bereits mit MTX vorbehandelt sind, für eine Therapie mit bDMARDs (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX) die Wahrscheinlichkeiten für ein „gutes Ansprechen“ gemäß EULAR-Kriterien (definiert als eine Verbesserung des DAS28 um > 1,2 bei Patienten mit einem aktuellen DAS28 ≤ 3,2) bei lediglich 24 – 61 % (58-60). Darüber hinaus wurde festgestellt, dass einige Patienten, die während einer Therapie mit TNF-Antagonisten eine klinische Remission tatsächlich erreichen (in diesem Fall definiert durch den DAS28), weiterhin unter Fatigue leiden, was eines der bedeutendsten Symptome für Patienten mit RA darstellt und ein maßgeblicher Faktor für die Lebensqualität ist (61).

Die Behandlung der RA mit bDMARDs, die in der Regel bereits eine Eskalation einer vorherigen Behandlung mit inadäquatem Ansprechen darstellt, ist ebenfalls noch mit einer hohen Rate an Therapieabbrüchen verbunden. Für Biologika allgemein konnte über mehrere Studien eine Abbruchrate nach einem Jahr von 22 % gezeigt werden. Für TNF-Antagonisten ist bereits nach sechs Monaten eine Abbruchrate von 21 % zu beobachten, die mit zunehmender Dauer der Behandlung steigt, bis auf 52 % nach vier Jahren. Die Hauptgründe für die Therapieabbrüche sind dabei ein unzureichendes Ansprechen sowie unerwünschte Ereignisse (62). Ein weiterer Nachteil einer Therapie mit bDMARDs, der nach Angaben von Patienten ebenfalls mit Therapieabbrüchen in Zusammenhang steht, ist ihre Darreichung mittels subkutaner oder intravenöser Injektion. Die Möglichkeit der oralen Einnahme eines

Arzneimittels wird von einem Großteil der Patienten mit RA bevorzugt und wird mit einer besseren Therapieadhärenz verbunden (63, 64).

Zusammenfassend lassen sich bei einem Blick in die Therapielandschaft für die RA zwei entscheidende Beobachtungen festhalten: Zum einen zeigt sich die übergeordnete Wichtigkeit, besonders für das Ziel der Remission – unabhängig vom Stadium der RA und der Art der Therapie – einer regelmäßigen Beurteilung der Krankheitsaktivität wenigstens alle drei Monate, um den Krankheitsverlauf adäquat abzubilden und vorherzusagen (53). Zum anderen besteht weiterhin ein hoher Bedarf an neuen, idealerweise oral verfügbaren Arzneimitteln, die besonders Patienten, die unzureichend auf eine Erstlinientherapie angesprochen haben, zusätzliche wirksame Therapieoptionen bieten (57).

Upadacitinib in der Therapie der RA

Upadacitinib ist ein synthetischer niedermolekularer Adenosintriphosphat (ATP)-kompetitiver JAK-Inhibitor, der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA zur Verfügung steht, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Bislang sind in Deutschland außer Upadacitinib mit Baricitinib und Tofacitinib seit Anfang 2017 noch zwei weitere orale JAK-Inhibitoren zur Behandlung der RA zugelassen. Alle drei Wirkstoffe bieten im Vergleich zu den bislang verfügbaren medikamentösen Therapieoptionen in dieser Indikation einen neuartigen Therapieansatz basierend auf dem intrazellulären zielgerichteten Wirkprinzip. Allerdings bestehen zwischen den Wirkstoffen in vitro deutliche Unterschiede in ihrer Selektivität für bestimmte JAK-Moleküle. Tofacitinib ist ein Pan-JAK-Inhibitor, der alle vier JAK-Proteine in unterschiedlicher Abstufung hemmt, während Baricitinib primär sowohl JAK1 als auch JAK2 inhibiert (65). Im Gegensatz dazu ist Upadacitinib ein oral verfügbarer, selektiver und reversibler JAK-Inhibitor, der in humanzellbasierten Assays bevorzugt JAK1- oder JAK1/3-Signalwege im Vergleich zu anderen Zytokin-Signalwegen, die über JAK2-Paare vermittelt werden, inhibiert (66, 67). JAK1-abhängige IL- und IFN-Signalkaskaden sind für die Initiierung und Aufrechterhaltung von Entzündungsreaktionen notwendig und regulieren über ein komplexes Signalnetzwerk eine Vielzahl an Zelltypen des Immunsystems und immunmodulatorische Prozesse. Zu diesen von zytoplasmatischen JAK1-Signalen abhängigen Prozessen gehört u. a. die entzündungsbedingte Akute-Phase-Reaktion und die Aktivierung und funktionale Regulation von Synoviozyten und Osteoklasten bzw. der Knochenresorption (19, 22, 23).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Upadacitinib, sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit MTX, wurde in einem robusten und umfassenden klinischen Studienprogramm auf verschiedenen Ebenen des Behandlungsalgorithmus evaluiert. Zum SELECT-Phase-III-Studienprogramm gehörten sechs pivotale Phase-III-Studien, die verschiedene Patientenpopulationen mit mittelschwerer bis schwerer RA einschlossen, darunter Patienten ohne MTX-Vorbehandlung, sowie Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf csDMARDs inklusive MTX oder unzureichendem Ansprechen auf bDMARDs. Die Patientenpopulationen des Studienprogramms umfassen bislang über 5.000 Patientenjahre mit Upadacitinib-Behandlung und für alle Studien sind noch laufende Follow-up- und

Erweiterungsperioden von bis zu fünf Jahren vorgesehen. Die meisten der Studien haben gemäß des Treat-to-Target-Prinzips die wichtigen und strengen Therapieziele Remission oder LDA als primäre Endpunkte (68-70). Eine Übersicht über die einzelnen Studien des SELECT-Studienprogramms ist Tabelle 3-4 zu entnehmen. In sämtlichen Studien konnte eine deutliche und signifikante bessere Wirksamkeit von Upadacitinib im Vergleich zu MTX oder Placebo für verschiedene Patientenpopulationen in allen primären und sekundären Endpunkten gezeigt werden.

Darüber hinaus wurde in der Studie SELECT COMPARE (M14-465) bei Patienten, die unzureichend auf MTX angesprochen haben, Upadacitinib 15 mg einmal täglich direkt mit dem TNF-Antagonisten Adalimumab, beide in Kombination mit MTX, verglichen. Dabei wurden alle primären und gerankten sekundären Endpunkte erreicht, inklusive einer statistisch signifikanten besseren Wirksamkeit von Upadacitinib in relevanten Endpunkten wie etwa klinische Remission, LDA, körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI), Fatigue und gesundheitsbezogener Lebensqualität (Short Form – 36).

Zwar wurde bislang kein direkter Vergleich der aktuell verfügbaren JAK-Inhibitoren Upadacitinib, Tofacitinib und Baricitinib angestellt, jedoch konnten im Gegensatz zu Upadacitinib weder Tofacitinib noch Baricitinib einen signifikanten Unterschied zu Adalimumab im Erreichen einer klinischen Remission zeigen (71-73). Die drei JAK-Inhibitoren sind gemäß Therapieleitlinien die einzigen Vertreter der tsDMARDs in der RA und stellen somit die einzige Alternative zur Therapie mit Biologika dar (11).

Die Phase-III-Studie SELECT CHOICE (M15-925) untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Upadacitinib 15 mg im Vergleich mit Abatacept (beide in Kombination mit csDMARDs) bei Patienten mit RA, die unzureichend auf eine Behandlung mit bDMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Dabei wurde sowohl der primäre Endpunkt erreicht sowie eine statistisch signifikant bessere Wirksamheit von Upadacitinib in den relevanten Endpunkten klinische Remission und LDA.

Tabelle 3-4: SELECT-Phase-III-Studienprogramm

SELECT EARLY (M13-545)	
Population	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer RA, die nicht mit MTX vorbehandelt waren.
Intervention	Upadacitinib 15 mg vs. Upadacitinib 30 mg vs. MTX
Primäre Endpunkte	• Anteil der Patienten, die zu Woche 12 ein Ansprechen nach ACR50 zeigen • Anteil der Patienten, die zu Woche 24 klinische Remission (DAS28-CRP < 2,6) erreichen.
Signifikante Ergebnisse (primäre Endpunkte, Remission, LDA)	Die primären Endpunkte wurden erreicht, indem Upadacitinib in beiden Dosierungen eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber MTX bezüglich ACR50-Ansprechen und klinischer Remission zeigte. Zudem wurde eine statistisch signifikante Überlegenheit von Upadacitinib in beiden Dosierungen gegenüber MTX bezüglich LDA (DAS28-CRP ≤ 3,2, CDAI ≤ 10, SDAI ≤ 11) zu Woche 12 festgestellt.

SELECT COMPARE (M14-465)	
Population	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer RA, die unzureichend auf eine Behandlung mit MTX angesprochen haben.
Intervention	Upadacitinib 15 mg vs. Adalimumab 40 mg vs. Placebo (alle Arme + MTX)
Primäre Endpunkte	• Anteil der Patienten, die zu Woche 12 ein Ansprechen nach ACR20 zeigen (Upadacitinib vs. Placebo) • Anteil der Patienten, die zu Woche 12 klinische Remission definiert als DAS28-CRP < 2,6 erreichen (Upadacitinib vs. Placebo).
Signifikante Ergebnisse (primäre Endpunkte, Remission, LDA)	Die primären Endpunkte wurden erreicht, indem Upadacitinib eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo bezüglich ACR20-Ansprechen und klinischer Remission zeigte. Zudem erreichten im Upadacitinib-Arm zu Woche 12, 26 und 48 statistisch signifikant mehr Patienten eine Remission (DAS28-CRP < 2,6, CDAI ≤ 2,8, SDAI ≤ 3,3, Boolesche Remission) und LDA (DAS28-CRP ≤ 3,2, CDAI ≤ 10, SDAI ≤ 11) als im Adalimumab-Arm.
SELECT NEXT (M13-549)	
Population	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer RA, die unzureichend auf eine Behandlung mit csDMARDs angesprochen haben.
Intervention	Upadacitinib 15 mg vs. Upadacitinib 30 mg vs. Placebo (alle Arme + csDMARDs)
Primäre Endpunkte	• Anteil der Patienten, die zu Woche 12 ein Ansprechen nach ACR20 zeigen • Anteil der Patienten, die zu Woche 12 LDA (DAS28-CRP ≤ 3,2) erreichen.
Signifikante Ergebnisse (primäre Endpunkte, Remission, LDA)	Die primären Endpunkte wurden erreicht, indem Upadacitinib in beiden Dosierungen eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo bezüglich ACR20-Ansprechen und LDA (DAS28-CRP ≤ 3,2) zeigte. Zudem wurde eine statistisch signifikante Überlegenheit von Upadacitinib in beiden Dosierungen gegenüber Placebo bezüglich klinischer Remission (DAS28-CRP < 2,6, SDAI ≤ 3,3, CDAI ≤ 2,8) zu Woche 12 festgestellt. Auch Boolesche Remission wurde bei Behandlung mit Upadacitinib im Vergleich zu Placebo von mehr Patienten erreicht.
SELECT MONOTHERAPY (M15-555)	
Population	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer RA, die unzureichend auf eine Behandlung mit MTX angesprochen haben.
Intervention	Upadacitinib 15 mg vs. Upadacitinib 30 mg vs. MTX
Primäre Endpunkte	• Anteil der Patienten, die zu Woche 14 ein Ansprechen nach ACR20 zeigen • Anteil der Patienten, die zu Woche 14 LDA (DAS28-CRP ≤ 3,2) erreichen.
Signifikante Ergebnisse (primäre Endpunkte, Remission, LDA)	Die primären Endpunkte wurden erreicht, indem Upadacitinib in beiden Dosierungen eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber MTX bezüglich ACR20-Ansprechen und LDA zeigte. Zudem erreichten unter den beiden Upadacitinib-Dosierungen statistisch signifikant mehr Patienten eine klinische Remission (DAS28-CRP < 2,6, CDAI ≤ 2,8, SDAI ≤ 3,3, Boolesche Remission) als unter MTX-Behandlung (Woche 14).
SELECT BEYOND (M13-542)	
Population	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer RA, die unzureichend auf eine Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben.
Intervention	Upadacitinib 15 mg vs. Upadacitinib 30 mg vs. Placebo (alle Arme + csDMARDs)
Primäre Endpunkte	• Anteil der Patienten, die zu Woche 12 ein Ansprechen nach ACR20 zeigen • Anteil der Patienten, die zu Woche 12 LDA (DAS28-CRP ≤ 3,2) erreichen.

Signifikante Ergebnisse (primäre Endpunkte, Remission, LDA)	Die primären Endpunkte wurden erreicht, indem Upadacitinib in beiden Dosierungen eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo bezüglich ACR20-Ansprechen und LDA (DAS28-CRP ≤ 3,2) zeigte. Zudem erreichten unter beiden Upadacitinib-Dosierungen statistisch signifikant mehr Patienten eine klinische Remission (DAS28-CRP < 2,6, CDAI ≤ 2,8, Boolesche Remission) zu Woche 12 als unter Placebo.
SELECT CHOICE (M15-925)	
Population	Erwachsene Patienten mit RA, die unzureichend auf eine Behandlung mit bDMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben.
Intervention	Upadacitinib 15 mg vs. Abatacept 500 – 1.000 mg (alle Arme + csDMARDs)
Primäre Endpunkte	• Nichtunterlegenheit von Upadacitinib 15 mg gegenüber Abatacept bezüglich Veränderung des DAS28-CRP zu Woche 12 im Vergleich zu Baseline.
Signifikante Ergebnisse (primäre Endpunkte, Remission, LDA)	Der primäre Endpunkt wurde erreicht, indem Upadacitinib keine Unterlegenheit gegenüber Abatacept bezüglich der Veränderung des DAS28-CRP zu Woche 12 im Vergleich zu Baseline zeigte. Zudem erreichten im Upadacitinib-Arm zu Woche 12 statistisch signifikant mehr Patienten eine Remission (DAS28-CRP < 2,6, CDAI ≤ 2,8, SDAI ≤ 3,3) und LDA (DAS28-CRP ≤ 3,2, DAS28-ESR ≤ 3,2, SDAI ≤ 11) als im Abatacept-Arm. Auch Boolesche Remission wurde bei Behandlung mit Upadacitinib im Vergleich zu Abatacept von mehr Patienten erreicht.
ACR20/50: 20/50 % Verbesserung der American College of Rheumatology-Kriterien; bDMARD: biologisches DMARD; CDAI: clinical disease activity index; CRP: C-reaktives Protein; csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD; DAS: disease activity score; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; LDA: niedrige; MTX: Methotrexat; RA: rheumatoide Arthritis; SDAI: simplified disease activity index	

Für viele Patienten mit RA sind trotz verfügbarer Therapieoptionen in Form von csDMARDs, bDMARDs und tsDMARDs die Therapieziele einer LDA und besonders einer anhaltenden Remission nach wie vor nicht zu erreichen (5, 53). Entsprechend besteht weiterhin ein hoher Bedarf an neuen, idealerweise oral verfügbaren Arzneimitteln, die besonders Patienten, die unzureichend auf eine Erstlinientherapie angesprochen haben, zusätzliche wirksame Therapieoptionen bieten (57). 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 mit und ohne MTX konsistent gute Ansprechraten und dabei ein konstantes Sicherheitsprofil ohne unerwartete Nebenwirkungen. Upadacitinib ist der erste JAK-Inhibitor, unter dem in Kombination mit MTX im direkten Vergleich zum Therapiestandard Adalimumab statistisch signifikant höhere Remissionsraten erreicht wurden.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Upadacitinib ist indiziert für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Upadacitinib kann als Monotherapie oder in Kombination mit MTX eingesetzt werden (47).

Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA in Deutschland basieren auf einer orientierenden Literaturrecherche und auf Daten der Kerndokumentation des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums.

Die seit 1993 durchgeführte Kerndokumentation der Rheumazentren gibt Aufschluss über das rheumatologische Versorgungssegment in Deutschland. Sie stellt jährlich aktualisierte Daten zum Diagnose- und Behandlungsspektrum sowie zu Schweregraden und Krankheitsfolgen der RA bereit. An der Kerndokumentation nehmen rheumatologische Kliniken und Praxen aus verschiedenen Gebieten der Bundesrepublik teil. Ambulant behandelte erwachsene Patienten mit einer entzündlich-rheumatischen Krankheit werden regelmäßig einmal pro Jahr erfasst (46, 74). Jährlich umfasst diese Erhebung Daten von ca. 12.000 Patienten aus zuletzt 13 teilnehmenden Einrichtungen (Stand 2017) (46). Die Dokumentation besteht aus einem krankheitsübergreifenden Arztmodul mit zusätzlichen diagnosespezifischen Modulen und einem Patientenstammdatenblatt, das einmalig bei Aufnahme in die elektronische Datenverarbeitung erhoben wird, sowie einem wiederkehrenden Patientenfragebogen. Die Dokumentation ist bewusst knapp gehalten, um eine Integration in die Routine des klinischen Alltags zu ermöglichen. Der Rheumatologe dokumentiert neben wenigen demografischen Merkmalen die Diagnose und Komorbidität, die medikamentöse und nicht medikamentöse Therapie und bewertet Schweregrad und Aktivität der Krankheit sowie diagnosespezifische Scores. Die Patienten geben Auskunft über ihre Versorgungsanamnese, Funktionseinschränkungen im Alltag und ihre soziale Situation. Die Daten werden in den einzelnen Einrichtungen erhoben, im Deutschen Rheuma-Forschungszentrum gesammelt, bearbeitet und zentral ausgewertet (46, 74).

Bei den im folgenden Abschnitt angegebenen Patientenzahlen handelt es sich um gerundete Zahlen. Abbildung 1 gibt einen Überblick zu den durchgeführten Schritten für die Ableitung der prävalenten Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA in Deutschland.

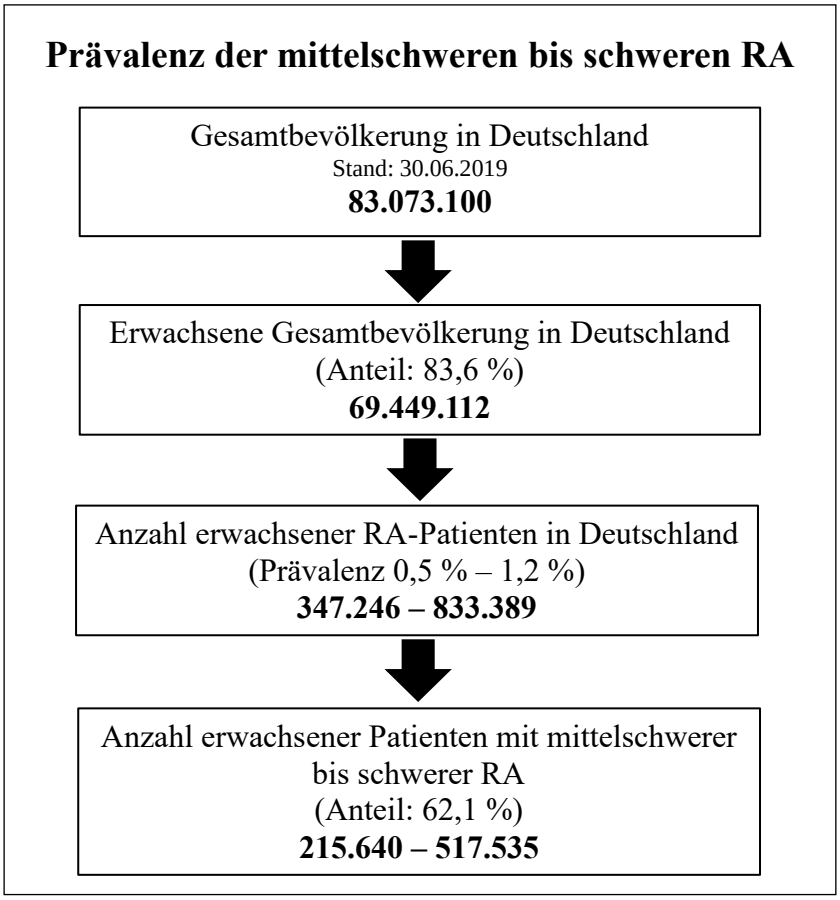

Abbildung 1: Herleitung der Prävalenz der mittelschweren bis schweren RA.
RA: rheumatoide Arthritis
Quellen: (1, 2, 46, 75-77)

1-Jahresprävalenz für die mittelschwere bis schwere aktive RA bei erwachsenen Patienten in Deutschland

Die 1-Jahresprävalenz der mittelschweren bis schweren aktiven RA bei erwachsenen Patienten in Deutschland wurde in zwei Schritten hergeleitet (Tabelle 3-5):

1. Prävalenz der RA in der erwachsenen deutschen Bevölkerung

2. Prävalenz der mittelschweren bis schweren aktiven RA bei Patienten ≥ 18 Jahre

Tabelle 3-5: Ableitung der 1-Jahresprävalenz erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer RA in Deutschland.

#	Population	Anteil (Punktschätzer bzw. Spanne; %)	Anzahl	Quelle
1	Gesamtbevölkerung in Deutschland[a]	-	83.073.100	(76)
2	Erwachsene Gesamtbevölkerung in Deutschland	83,6	69.449.112	(75, 77)
3	Prävalenz[a] der RA in der erwachsenen deutschen Bevölkerung	0,5 – 1,2	347.246 – 833.389	(1, 2, 75)
4	Prävalenz der mittelschweren bis schweren RA[b]	62,1	215.640 – 517.535	(46, 75)

a: Stichtag: 30. Juni 2019
b: basierend auf Prävalenz der RA bei Patienten ≥ 18 Jahre
RA: rheumatoide Arthritis

Die verschiedenen Schritte werden im Folgenden detailliert beschrieben.

1. Prävalenz der RA in der erwachsenen deutschen Bevölkerung

Die Angaben zur Prävalenz der RA wurden der Literatur entnommen. Für Deutschland wurde eine 1-Jahresprävalenz von 0,5 – 1,2 % innerhalb der erwachsenen Bevölkerung publiziert (1, 2). Im Jahr 2018 waren 83,6 % der Bevölkerung 18 Jahre und älter und somit erwachsen (77). Daraus lässt sich bezogen auf die Gesamtbevölkerung (Stichtag: 30. Juni 2019: N = 83.073.100) (76) eine Anzahl von 69.449.112 Erwachsenen ermitteln. Gemäß der 1-Jahresprävalenz von 0,5 – 1,2 % ergibt sich daraus für das Jahr 2019 eine Anzahl von 347.246 – 833.389 erwachsenen RA-Patienten in Deutschland.

2. Prävalenz der mittelschweren bis schweren rheumatoiden Arthritis bei Patienten ≥ 18 Jahre

Für die neueste Auswertung der Kerndokumentation (Datenstand: 2017) wurden 5970 Patienten mit gesicherter RA-Diagnose untersucht. 62,1 % aller untersuchten Patienten litten unter einem mittelschweren bis schweren Verlauf ihrer RA-Erkrankung (Summe aus 50,8 % der Patienten mit mittelschwerer und 11,3 % mit schwerer RA) (46). Bezogen auf die erwachsenen RA-Patienten in Deutschland ergibt sich damit eine Anzahl von insgesamt 215.640 – 517.535 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer RA (75). Da in der oben genannten Auswertung nur Patienten aus rheumatologischen Praxen und Zentren eingeschlossen wurden und Patienten mit mittelschweren bis schweren Verläufen vermehrt innerhalb dieser Facharztgruppe zu finden sind, ist von einer leichten Überschätzung der Schweregradverteilung auszugehen. Die Kerndokumentation berücksichtigt allerdings keine Hospitalisierungen.

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

In der Kerndokumentation aus dem Jahr 2019 (Datenstand: 2017) wurde die RA-Population (N = 5970) nach Alter stratifiziert. Der höchste Anteil von Patienten mit RA lag in der

Altersgruppe zwischen 61 – 70 Jahren (25,8 %), gefolgt von den Altersgruppen zwischen 71 – 80 Jahren (25,6 %) und 51 – 60 Jahren (22,4 %). Die über 80-Jährigen hatten einen Anteil von 8,8 % an der Gesamtpopulation. Die verbliebenen 17,4 % kamen aus der Altersgruppe der unter 51-Jährigen (46).

Frauen sind deutlich häufiger von RA betroffen als Männer, wobei gemäß Kerndokumentation der Anteil betroffener Frauen an der Gesamtpopulation 74,3 % beträgt, was den Angaben aus der Literatur entspricht (46).

Diese Ergebnisse zur Alters- und Geschlechtsverteilung in der Kerndokumentation decken sich mit den Ergebnissen einer Studie des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland. In dieser Studie wurden bundesweite vertragsärztliche Abrechnungsdaten von ca. 600.000 RA-Patienten pro Jahr aus den Jahren 2009 – 2015 ausgewertet (1).

Gewichtsspezifische Unterschiede

Es sind keine gewichtsspezifischen Unterschiede zwischen der RA-Population und der Normalbevölkerung bekannt.

Die Inzidenz der rheumatoiden Arthritis in Deutschland

Die Inzidenz der RA wird in Deutschland auf 0,04 – 0,08 % geschätzt (1, 78). In Deutschland leben im Jahr 2019 schätzungsweise 69.449.112 Erwachsene (75-77). Hieraus ergibt sich eine erwartete Anzahl von 27.780 – 55.559 Neuerkrankungen pro Jahr. Wie oben beschrieben sind Frauen häufiger von der Erkrankung betroffen. Aus zuletzt publizierten Zahlen ergeben sich somit für Deutschland 25 – 54 Neuerkrankungen je 100.000 Männer und 50 – 104 Neuerkrankungen je 100.000 Frauen (1, 79).

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Es wird von einer gleichbleibenden Prävalenz der RA in Deutschland ausgegangen. Somit wird die Prävalenz von 0,5 – 1,2 % der erwachsenen Bevölkerung auch für die nächsten fünf Jahre unverändert fortgeschrieben. Dieser Prognose liegt zudem zugrunde, dass keine Veränderungen in den Anteilen der erwachsen Bevölkerung in Deutschland sowie der mittelschwer bis schwer Erkrankten RA-Patienten erwartet wird.

Tabelle 3-6: 5-Jahresprognose für die 1-Jahresprävalenz der mittelschweren bis schweren rheumatoiden Arthritis bei Patienten ≥ 18 Jahre

Jahr	Bevölkerung	Prävalente Patienten
2020	83.365.000	216.397 – 519.353
2021	83.495.000	216.735 – 520.163
2022	83.591.000	216.984 – 520.761
2023	83.654.000	217.148 – 521.154
2024	83.682.000	217.220 – 521.328
2025	83.674.000	217.199 – 521.278
Quelle: (80)		

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	**Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) [a,b]**	**Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) [a,b]**
Upadacitinib (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	117.719 – 282.524	103.475 – 248.339
	Population A:[a,c]	
	13.796 – 38.364	12.127 – 33.722
	Population B:[a,d]	
	78.096 – 192.683	68.646 – 169.368
	Population C:[a,e]	
	23.544 – 56.505	20.695 – 49.668

a: Bei der Herleitung der Patientenzahlen wurde grundsätzlich mit gerundeten Werten gerechnet.

b: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

c: 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.

d: Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist.

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

bDMARD: biologisches DMARD; csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MTX: Methotrexat; RA: rheumatoide Arthritis; tsDMARD: zielgerichtetes synthetisches DMARD

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Upadacitinib ist zugelassen für die Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven RA bei erwachsenen Patienten in der Zweit- und Drittlinientherapie. Ausgehend von der Anzahl der oben hergeleiteten prävalenten, erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer RA (Tabelle 3-5) wird zunächst der Anteil derjenigen Patienten ermittelt, die für eine Therapie mit einem DMARD in Frage kommen. Zusätzlich wird von diesem Anteil im nächsten Schritt der Anteil der in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versicherten Patienten berechnet.

Die Ableitung der Anzahl der Patienten bzw. der GKV-Patienten in der ZP erfolgt in vier Schritten, Abbildung 2 gibt einen Überblick über das gewählte Vorgehen.

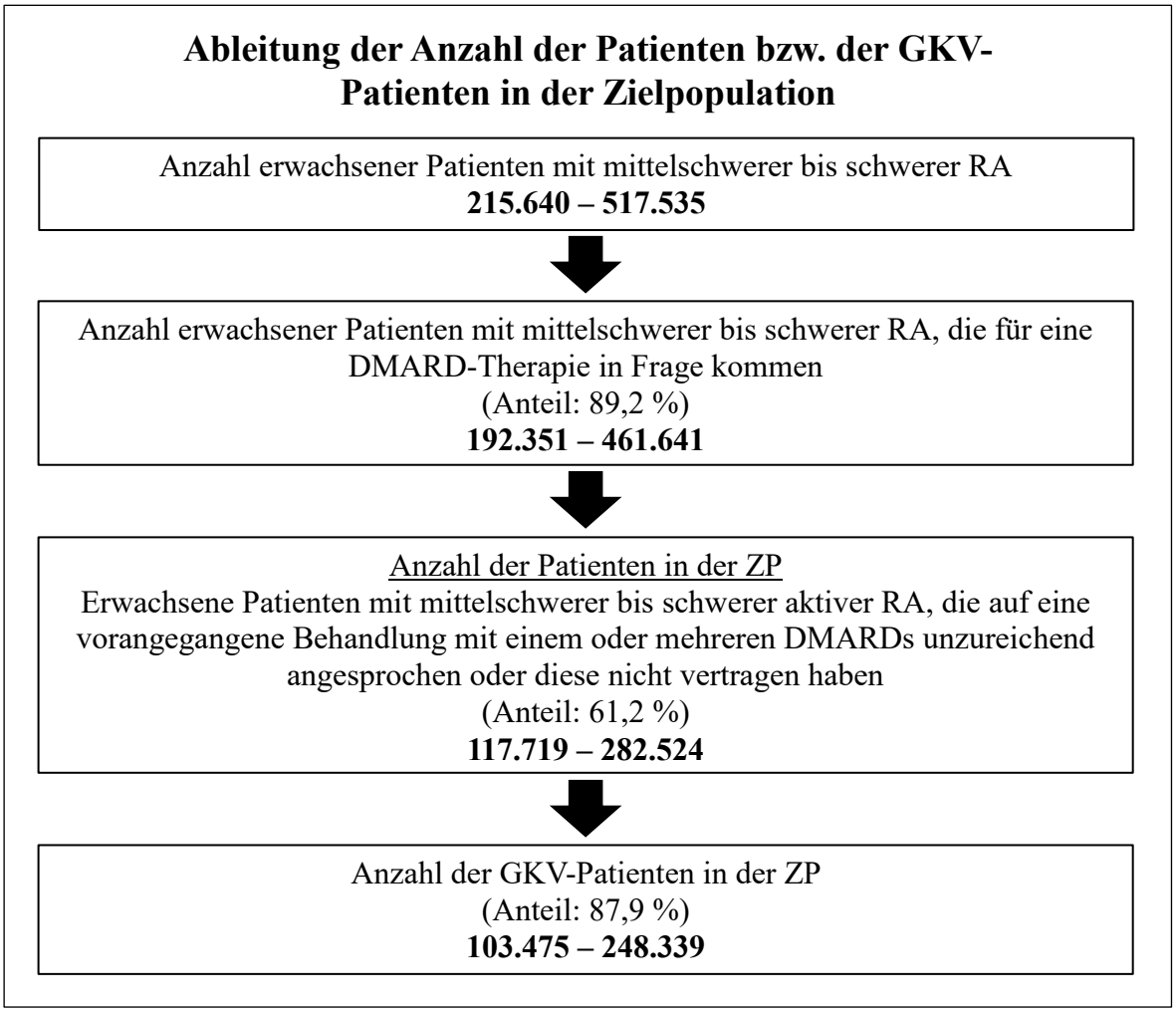

Abbildung 2: Ableitung der Anzahl der Patienten bzw. der GKV-Patienten in der ZP
DMARD: krankheitsmodifizierende Antirheumatika; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; RA: rheumatoide Arthritis; ZP: Zielpopulation
Quellen: (46, 75, 81)

Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Anzahl erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA

Die Ableitung der Anzahl der erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer RA wird detailliert in Abschnitt 3.2.3 beschrieben. Bezogen auf die erwachsenen RA-Patienten in Deutschland wurde eine Anzahl von insgesamt 215.640 – 517.535 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer RA ermittelt.

Anteil der Patienten, die für eine DMARD-Therapie in Frage kommen

Übereinstimmend mit den Zahlen aus der Früharthritis-Kohortenstudie CAPEA zum Versorgungsgrad mit DMARD in der Bevölkerung ist auch der neuesten Analyse der Kerndokumentation zu entnehmen, dass 11,7 % der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer RA wegen Kontraindikationen, Kinderwunsch bzw. Schwangerschaft, Ablehnung der Therapie oder Remission nicht mit DMARDs behandelt werden können oder müssen (46, 78). Es ergibt sich entsprechend, dass nur ein Anteil von 89,2 % für eine DMARD-Therapie in Frage kommt. Dies entspricht 192.351 – 461.641 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer RA.

Anteil vorbehandelter Patienten

Aus der Kerndokumentation ergibt sich, dass ein Anteil von 61,2 % dieser Patienten der zweiten bzw. dritten Therapielinie zugeschrieben werden kann. Dem liegt die Annahme zugrunde, dass es sich bei allen Patienten, die eine MTX-Monotherapie erhalten (36,5 % der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer RA, für die eine DMARD-Therapie in Frage kommt), im Vorfeld therapienaiv waren und somit der ersten Therapielinie zugeschrieben werden können. Zudem werden weitere 2,3 % der Patienten ebenfalls zur ersten Therapielinie gezählt, was 10 % derjenigen Patienten entspricht, die mit csDMARDs (ohne MTX-Monotherapie) behandelt werden (82) (siehe Exkurs: Therapienaive Patienten in der Erstlinie). Es ergeben sich daraus 117.719 – 282.524 vorbehandelte erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer RA, die für eine DMARD-Therapie in Frage kommen (46, 75).

Anteil GKV-Versicherter

Ausgehend von einem Anteil der GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung von 87,9 % (81) ergeben sich 103.475 – 248.339 Patienten in der ZP in Deutschland. Tabelle 3-8 gibt einen Überblick über die bisher beschriebenen Schritte zur Ableitung der GKV-Patienten in der ZP, die nach Vorbehandlung nun für eine DMARD-Therapie in Frage kommen.

Tabelle 3-8: Herleitung der vorbehandelten GKV-Patienten in der ZP, die für eine DMARD-Therapie in Frage kommen

#	Population	Anteil (Punktschätzer bzw. Spanne; %)	Anzahl	Quelle
1	Anzahl erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer RA	Herleitung siehe Tabelle 3-5	215.640 – 517.535	-
2	Anzahl erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer RA, die für eine DMARD-Therapie in Frage kommen	89,2	192.351 – 461.641	(46, 75, 78)
3	Anzahl der Patienten in der ZP: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	61,2	117.719 – 282.524	(46, 75)
4	GKV-Patienten in der ZP	87,9	103.475 – 248.339	(46, 75, 81)
DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; RA: rheumatoide Arthritis; ZP: Zielpopulation				

Herleitung der Anzahl der Patienten in den verschiedenen Patientenpopulationen

Allgemeine Anmerkungen

Upadacitinib ist zugelassen für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, und ist gemäß dieser Zulassung in der Zweit- und Drittlinientherapie des Therapiealgorithmus zur Behandlung der RA einsetzbar (11, 47). Der Therapiealgorithmus definiert sich nach erhaltener Vortherapie und/oder dem Vorliegen spezieller Risikofaktoren (Abschnitt 3.2.2). Auf dieser Basis lässt sich die ZP von Upadacitinib in die folgenden drei Populationen A, B und C unterteilen:

> **Population A:** Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren[6] vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD (inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben.

[6] Ungünstige Prognosefaktoren:
- Nachweis von Autoantikörpern (z. B. RF, 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. CRP, ESR)
- Frühes Auftreten von Gelenkerosionen

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.

Unter Betrachtung der zugrundeliegenden Vortherapien und des Vorliegens von ungünstigen Prognosefaktoren kann für diese drei Populationen weiterhin folgende Einteilung vorgenommen werden:

- Patienten mit vorangegangenen Behandlungen mit einem oder mehreren **csDMARDs**, einschließlich MTX (**Population A und B**)
    - Patienten **ohne ungünstige Prognosefaktoren[6],** die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit **einem** csDMARD (inklusive MTX) ansprachen (**Population A**)
    - Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit **bDMARDs/tsDMARDs** angezeigt ist (**Population B**)
        - Patienten **mit ungünstigen Prognosefaktoren[6]**, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit **einem csDMARD** (inklusive MTX) ansprachen
        - Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit **mehreren csDMARDs** (inklusive MTX) ansprachen
- Patienten mit vorangegangenen Behandlungen mit einem oder mehreren **bDMARDs** (**Population C**).

Für die Ableitung der Patientenzahlen in den Populationen A, B und C werden somit eine Kombination aus dem Vorliegen von Risikofaktoren sowie Angaben über die Vortherapie der Patienten benötigt.

Verwendete Datenquellen und angenommene Zuteilung der Populationen A, B und C

Der G-BA hat in vorangegangen Verfahren Größenordnungen für die drei Populationen A, B und C festgelegt. Diese Patientenzahlen beruhen auf einer Ableitung auf Grundlage der Kerndokumentation aus dem Dossier zu Baricitinib (83, 84). Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hatte hierzu prinzipiell angemerkt, dass Unsicherheiten u. a. bezüglich der Repräsentativität der Daten aus der Kerndokumentation bestehen. Dies begründet sich vornehmlich in der Tatsache, dass in der Kerndokumentation nur rheumatologisch betreute Patienten erfasst werden, was laut IQWiG zu einer Überschätzung von z. B. mittelschwer bis schwer erkrankten Patienten oder auch dem Vorliegen von ungünstigen Prognosefaktoren führt (85). Um diesen Unsicherheiten zu begegnen, werden zusätzlich zur neuesten Analyse der Kerndokumentation (mit Datenstand 2017)

wissenschaftliche Publikationen aus einer orientierenden Literaturrecherche in der Ableitung der Populationen berücksichtigt, um Ober- und Untergrenzen für entsprechende Anteile zu definieren.

Die Kerndokumentation ist für die Ableitung der Populationen geeignet, da sie Aufschluss über die aktuelle rheumatologische Versorgung bietet, indem sie das aktuelle DMARD-Verordnungsspektrum abbildet und zudem im Gegensatz zu Kassendaten auch Angaben zur Verteilung von medizinischen Parametern wie z. B. Risikofaktoren enthält (86). Aufgrund der sehr hohen eingeschlossenen Patientenzahl und der konstanten Teilnahme von niedergelassen und klinisch tätigen Rheumatologen ist die Kerndokumentation als repräsentativ für die rheumatologisch betreuten RA-Patienten anzusehen und geeignet, um Trends in der Versorgung dieser Patienten über viele Jahre abzubilden (87). Aus der Studie PROCLAIR geht hervor, dass die Verordnung von Biologika durch Hausärzte mit 2 % vernachlässigbar gering ist (87). Daher wird angenommen, dass die ZP von Upadacitinib weitestgehend im rheumatologischen Versorgungssektor zu finden sein wird und daher auch in der Kerndokumentation abgebildet ist (87). Weitere Unsicherheit sah das IQWiG in der Verwendung von nur einem Datenjahr, allerdings ist die Schwankung der betreffenden Anteile vernachlässigbar gering, wie in der unten stehenden Tabelle 3-9 dargestellt ist.

Tabelle 3-9: Daten der Kerndokumentation für die Jahre 2014 – 2016 zu Verordnungsanteilen bei rheumatoider Arthritis

Daten aus der Kerndokumentation	2017		2016		2015		2014	
	n	%	n	%	n	%	n	%
TNF-Inhibitoren	1.020	17,1	1.073	17,6	1.026	18,0	972	18,1
andere Biologika	594	9,9	623	10,2	550	9,6	494	9,2
Kombination MTX mit anderen csDMARDs	441	7,4	478	7,8	473	8,3	471	8,8
MTX-Monotherapie	2.188	36,6	2.234	36,6	2.129	37,3	1.968	36,7
andere Kombinationen von csDMARDs	34	0,6	39	0,6	39	0,7	39	0,7
andere csDMARD-Monotherapie	857	14,4	863	14,2	845	14,8	824	15,4
keine Basistherapie	836	14,0	788	12,9	645	11,3	596	11,1
Gesamt	5.970	100	6.098	100	5.707	100	5.364	100

csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; MTX: Methotrexat; TNF: Tumornekrosefaktor

Quellen: (46, 88-90)

In der Kerndokumentation wird keine Information zur Vortherapie der Patienten berichtet. Um dennoch die Anteile der ZP an der Gesamtpopulation aller an RA Erkrankten abschätzen zu können, werden die derzeitigen Verordnungsanteile von DMARD-Therapien herangezogen. Dazu wird angenommen, dass die Patienten weitestgehend nach dem Behandlungsalgorithmus

der aktuellen S2e-Leitlinie therapiert werden (11). Upadacitinib ist für DMARD-vorbehandelte Patienten in der Zweit- und Drittlinie zugelassen. Eine Verordnung von Upadacitinib käme also prinzipiell immer dann in Frage, wenn eine Therapie mit einer ZVT angezeigt wäre. Um die so ermittelten Anteile verlässlicher zu gestalten, wurden zudem Daten aus einer orientierenden Literaturrecherche herangezogen.

Die einzelnen Schritte zur Herleitung der Populationen werden im Folgenden detailliert beschrieben. Die Angaben in Tabelle 3-10 geben einen Gesamtüberblick über die angenommene Zuteilung von Patienten mit einer bestimmten medikamentösen Therapie in die Erst-, Zweit- oder Drittlinie. Die Anzahl der Patienten ergibt sich aus der Übertragung der Versorgungsanteile aus der Kerndokumentation auf die hier hergeleitete Prävalenz der mittelschweren bis schweren RA (46, 75).

Tabelle 3-10: Angenommene Zuteilung von Patienten mit einer bestimmten medikamentösen Therapie in die Erst-, Zweit- und Drittlinie

Medikamentöse Therapie	**Gesamt-anzahl**	**Angenommene Zuteilung (%)**					
		Erstlinie[a]	**Zweitlinie (Population A/B)**			**Drittlinie (Population C)**	**Summe**
		Therapie-naive Patienten	**Patienten mit voran-gegangenen Behandlungen mit einem oder mehreren csDMARDs (inklusive MTX)**			**Patienten mit voran-gegangenen Behandlungen mit einem oder mehreren bDMARDs**	
			Population A	**Population B**			
MTX-Monotherapie	70.208 – 168.499	100	-	-		-	100
andere csDMARDs Monotherapie (ohne MTX-Monotherapie)	24.236 – 58.167	10	31,8 – 36,8[b]	43,2 – 48,2[c]	10[d]	-	100
csDMARD-Kombinationstherapie (inkl. MTX-Kombination)	19.235 – 46.164	10	31,8 – 36,8[b]	43,2 – 48,2[c]	10[d]	-	100
bDMARDs[e]	78.479 – 188.350	-	-	70		30	100

a: Die Erstlinientherapie wird von der Zulassung von Upadacitinib nicht abgedeckt, wird aber auf Grund der Vollständigkeit hier mit aufgeführt.

b: Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren (Unter-/Obergrenze 39,7 % – 46,0 % von 80 % der Population)

c: Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren (Unter-/Obergrenze 54,0 % – 60,3 % von 80 % der Population)

d: Patienten, die nicht leitlinienkonform nach unzureichendem Ansprechen auf mindestens zwei csDMARD-Behandlungen weiterhin mit csDMARDs behandelt werden.

e: Patienten, die mit tsDMARDs behandelt werden, sind in den aktuellen Daten der Kerndokumentation noch nicht berücksichtigt, können jedoch gemäß Therapiealgorithmus näherungsweise den Versorgungsanteilen von bDMARDs zugeordnet werden (11, 46).

bDMARD: biologisches DMARD; csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; MTX: Methotrexat

Quelle: (75)

Exkurs: Therapienaive Patienten in der Erstlinie

Upadacitinib ist nicht für die Behandlung von therapienaiven Patienten in der Erstlinie indiziert. Um die nachfolgenden Ableitungen der Populationen A – C besser nachvollziehen zu können, soll an dieser Stelle eine kurze Zusammenfassung erfolgen. Auch für diese Population liegen keine konkreten Daten vor, sie kann aber ebenfalls näherungsweise über die

Verordnungsanteile aus der Kerndokumentation beschrieben werden. Der G-BA hat als ZVT für therapienaive Patienten csDMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie festgelegt (91). Die ZVT entspricht somit den Empfehlungen der S2e-Leitlinie, die nach der initialen, gesicherten Diagnose einen möglichst raschen Beginn einer medikamentösen Therapie mit csDMARDs empfiehlt (11). Die Patienten werden daher in den Zahlen der mit csDMARDs behandelten Patienten erfasst. Dem überwiegenden Teil der Patienten wird eine initiale medikamentöse Behandlung der RA mit dem Wirkstoff MTX verordnet. Daten aus der Früharthritis-Kohorte CAPEA aus den Jahren 2010 – 2013 (82) und aus einer Studie des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland bestätigen diese Annahme (92). In der Studie CAPEA erhielten 82 % der Patienten eine Basistherapie mit MTX, in der Studie von Steffen et al. waren es 71 % (82, 92). Daher ist die Annahme, dass eine MTX-Monotherapie immer in der Erstlinie verordnet wird, nachvollziehbar. Potenziell kann eine geringfügige Überschätzung aufgrund von Deeskalationsstrategien oder einem Wechsel von einem anderen initialen csDMARD bestehen.

Wenn eine MTX-Therapie aufgrund von Unverträglichkeiten oder sonstigen Kontraindikationen nicht angezeigt ist, empfiehlt die S2e-Leitline eine Therapie mit einem anderen csDMARD, z. B. Leflunomid oder Sulfasalazin (11). Eine csDMARD-Kombinationstherapie ist ebenfalls prinzipiell möglich, aber ein Vorteil gegenüber einer Monotherapie ist nicht belegt. In der Früharthritis-Kohortenstudie CAPEA ist der Anteil der Patienten, die ein anderes klassisches DMARD oder eine csDMARD-Kombination als Erstlinientherapie erhalten, sehr gering und liegt bei ca. 10 % (82). Daher wird für die folgenden Berechnungen angenommen, dass eine Verordnung in der Erstlinie nur zu 10 % mit einem anderen csDMARD als MTX oder einer csDMARD-Kombination (inklusive MTX-Kombinationen) erfolgt.

Unter den getroffenen Annahmen setzt sich die Population mit therapienaiven Patienten zusammen, wie in Tabelle 3-10 dargestellt.

Population A

Population A wird von 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, gebildet.

In dieser Population hat der G-BA als ZVT alternative csDMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie festgelegt. Diese Festlegung orientiert sich damit an den derzeitigen Empfehlungen der S2e-Leitlinie (11) (siehe auch Abschnitt 3.2.2).

Zur Ableitung der Population A wird zunächst der Anteil der mit csDMARDs behandelten Patienten mit mittelschwerer bis schwerer RA ermittelt, dieser wird anschließend nach dem Vorliegen von ungünstigen Prognosefaktoren (bzw. deren Abwesenheit) eingeschränkt. Abbildung 3 gibt einen Überblick über das gewählte Vorgehen.

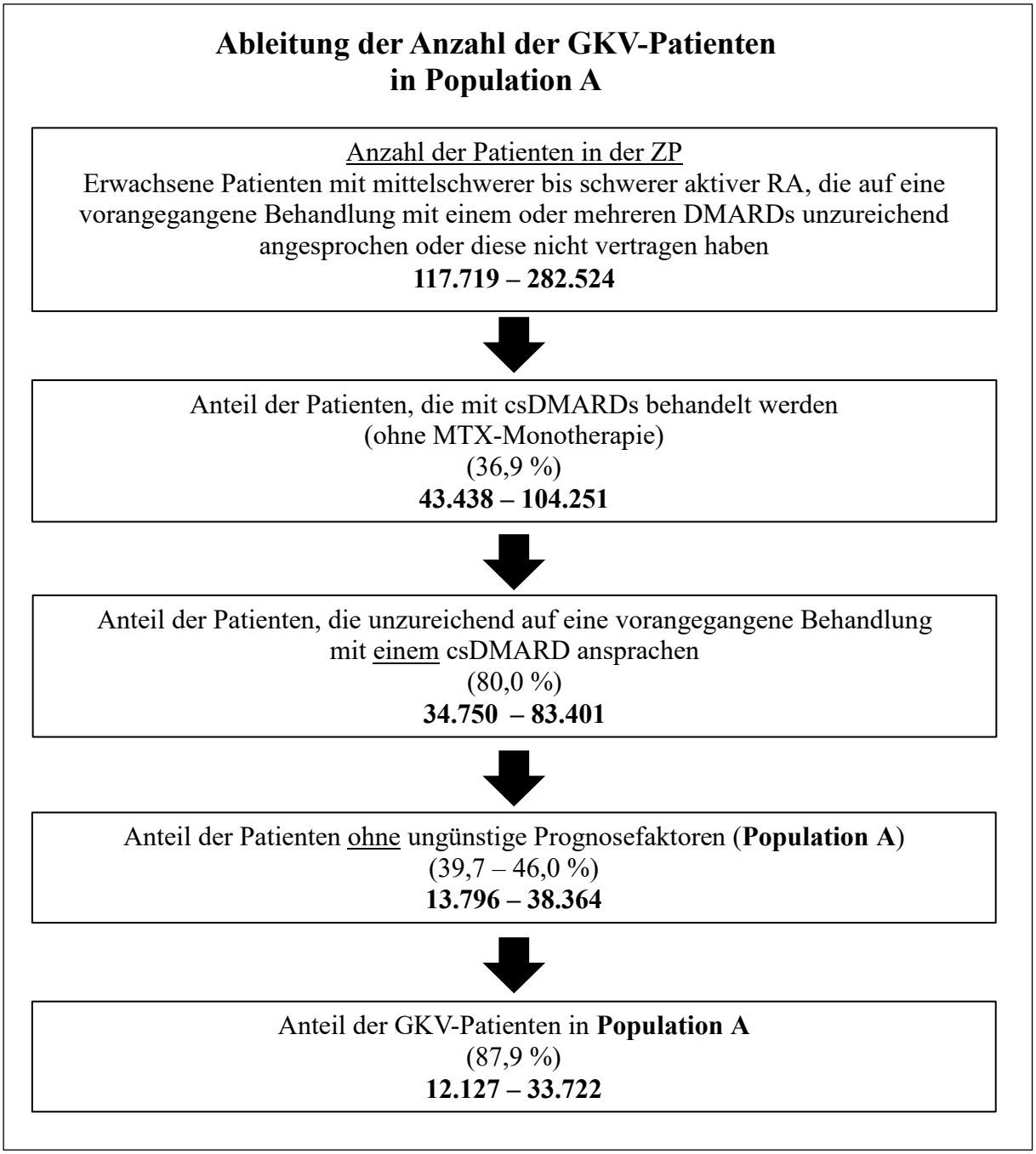

Abbildung 3: Ableitung der Anzahl der GKV-Patienten in Population A
csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; RA: rheumatoide Arthritis; ZP: Zielpopulation
Quellen: (46, 75, 81, 82, 93)

Es liegen keine Daten in der Kerndokumentation oder der Literatur zum Anteil der Patienten, die auf ihre Erstlinientherapie versagt haben und keine ungünstigen Prognosefaktoren aufweisen, vor (46). Der Anteil wird daher näherungsweise bestimmt. Hierzu wird zunächst, auf Grundlage der Daten aus der Kerndokumentation der Anteil der Patienten der ZP bestimmt, der mit csDMARDs, behandelt wird, ohne MTX-Monotherapie, die vollständig der Erstlinie

zugeschrieben wird. Anschließend wird diese Patientenpopulation weiter auf Patienten, die unzureichend auf eine Erstlinientherapie angesprochen haben, eingeschränkt, bevor dieser Anteil abermals nach dem Vorliegen von ungünstigen Prognosefaktoren unterteilt wird (siehe auch Abbildung 3).

Die einzelnen Schritte und zugrundeliegenden Annahmen werden im Folgenden detailliert beschrieben.

Anteil der Patienten, die mit csDMARDs behandelt werden (ohne MTX-Monotherapie)

Die zugrundeliegenden Daten für das in Tabelle 3-11 berichtete Verordnungsspektrum von csDMARDs (ohne MTX-Monotherapie) und bDMARDs bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer RA unter Basistherapie können der Kerndokumentation entnommen werden. Die Patientenzahlen wurden auf Basis der hier hergeleiteten Prävalenz der mittelschweren bis schweren RA berechnet.

Tabelle 3-11: Verordnungsspektrum csDMARDs ohne MTX-Monotherapie und bDMARDs bei mittelschwerer bis schwerer RA unter Basistherapie

Medikamentöse Therapie	**Patientenzahl**	**Anteil an der ZP (%)**
andere csDMARDs (nicht MTX) als Monotherapie	24.236 – 58.167	20,6
csDMARDs in Kombinationstherapie (inkl. MTX-Kombinationen)[a]	19.235 – 46.164	16,3
Summe csDMARDs (ohne MTX-Monotherapie)	43.471 – 104.331	36,9[b]
bDMARDs insgesamt	78.479 – 188.350	66,7

a: Ausschließlich csDMARDs in Kombination mit anderen csDMARDs

b: Tatsächlich sind 10 % dieses Anteils nicht Teil der Zielpopulation, da diese Patienten der Erstlinie zugeschrieben werden.

bDMARD: biologisches DMARD; csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; MTX: Methotrexat; RA: Rheumatoide Arthritis; ZP: Zielpopulation

Quelle: (46, 75)

Aus den Versorgungsanteilen der Kerndokumentation geht hervor, dass 36,9 % aller Patienten in der ZP mit csDMARDs (ohne MTX-Monotherapie) behandelt werden. Angewandt auf die Patientenzahlen der ZP entspricht dies 43.438 – 104.251 Patienten.

Anteil der Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD (inklusive MTX) ansprachen

Die S2e-Leitlinie empfiehlt zunächst eine medikamentöse Therapie mit MTX einzuleiten. Sollte nur unzureichendes Ansprechen erfolgen, kann ein sequentieller Einsatz weiterer

csDMARD-Monotherapien oder eine Kombinationstherapie von csDMARDs in Frage kommen (11).

Aufgrund dieser Empfehlung wird angenommen, dass MTX-Monotherapie praktisch ausschließlich in der Erstlinie erfolgt. Gleichzeitig wird angenommen, dass bei den Patienten in der ZP, die eine andere csDMARD-Monotherapie (also keine MTX-Monotherapie) oder aber eine csDMARD-Kombinationstherapie (inklusive Kombinationstherapien mit MTX) erhalten, in der überwiegenden Mehrheit die MTX-Erstlinientherapie versagt hat. Da 10 % dieser Patienten der Erstlinie zugeschrieben werden und für weitere 10 % die Annahme getroffen wird, dass diese nicht leitlinienkonform behandelt werden und Population B zuzuordnen sind (vgl. Tabelle 3-10), wird angenommen, dass 80 % aller Verordnungen von csDMARD-Therapien ohne MTX-Monotherapie in der Zweitlinie bei Patienten erfolgt, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD unzureichend ansprachen (93). Entsprechend sind somit insgesamt 34.750 – 83.401 Patienten, oder 29,5 % der ZP, in der Zweitlinie und haben auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD unzureichend angesprochen.

Anteil der Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren

Ungünstige Prognosefaktoren, die unabhängig voneinander einen schwereren Krankheitsverlauf vorhersagen, sind z. B.

- Nachweis von Autoantikörpern (z. B. RF, 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. CRP, ESR),
- frühes Auftreten von Gelenkerosionen.

Es können mehrere ungünstige Prognosefaktoren gleichzeitig vorliegen. Zunächst wurde eine orientierende Literaturrecherche zu den oben genannten ungünstigen Prognosefaktoren durchgeführt, um dementsprechend Patientenanteile abzuschätzen. Da CRP und DAS28 direkt durch die Therapie beinflussbar sind erscheinen diese ungeeignet, um den Anteil der Patienten mit bzw. ohne ungünstige Prognosefaktoren zu bestimmen. Daten zum Auftreten von frühen Gelenkerosionen fehlen, genauso wie Daten zum Vorliegen von mehreren ungünstigen Prognosefaktoren gleichzeitig. Das Vorliegen des RF bzw. von Anti-CCP-Antikörpern bei RA-Patienten in Deutschland hingegen ist in der aktuellen wissenschaftlichen Literatur gut dokumentiert. Diese Daten können somit zur Ableitung einer Unter- bzw. Obergrenze für Patienten mit (bzw. ohne) ungünstigen Prognosefaktoren herangezogen werden.

Aus aktuellen Daten der Kerndokumentation geht hervor, dass 60,3 % der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer RA unter csDMARD-Therapie (ohne MTX-Monotherapie) einen positiven RF aufweisen (46, 75). In der Früharthritis-Kohortenstudie CAPEA sind RF-positive Patienten zu 54,0 % vertreten (82). In einer neueren Studie des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums, welche auch Daten aus dem RABBIT-Register berichtete, waren

ebenfalls 60,3 % der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer RA in der Zweitlinie (nach Versagen einer initialen csDMARD-Therapie) RF-positiv (94). Gemäß Daten der Kerndokumentation lagen bei 58,6 % der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer RA unter csDMARD-Therapie (ohne MTX-Monotherapie) Anti-CCP-Antikörper vor (46, 75). In der CAPEA-Studie wurde dies für 51 % der Patienten berichtet (82).

Der RF wurde nach Untersuchungen an Kassendaten bei 64 % aller behandelten Patienten festgestellt; bei Patienten, die sich in rheumatologischer Betreuung befanden, wurde der RF sogar bei 87 % aller Patienten diagnostiziert (87). Der RF ist somit der am häufigsten diagnostizierte ungünstige Prognosefaktor in Deutschland und sein Vorliegen wird deshalb als synonym mit dem Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren betrachtet. Diese Einschätzung ist als konservativ anzusehen und führt daher tendenziell eher zu einer Unterschätzung des Anteils der Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren. Die im Folgenden beschriebenen Anteile und Patientenzahlen können somit als Untergrenze angesehen werden.

Aus der Literatur bzw. der Kerndokumentation ergeben sich somit für die vorliegende Ableitung der Patientenzahlen der Population A folgende Unter- bzw. Obergrenze. Der Anteil der Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren liegt, ausgehend von den Daten aus der Kerndokumentation bzw. der Früharthritis-Kohortenstudie CAPEA, zwischen 39,7 % – 46,0 % der Patienten, die auf eine medikamentöse Therapie in der Erstlinie unzureichend angesprochen haben. Daraus ergibt sich eine Anzahl von 13.796 – 38.364 Patienten in Population A.

Ausgehend von einem Anteil der GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung von 87,9 % (81) ergeben sich 12.127 – 33.722 GKV-Patienten in Population A. Die Schritte zur Herleitung der Population A sind in Tabelle 3-12 zusammengefasst.

Tabelle 3-12: Ableitung der Anzahl der GKV-Patienten in Population A

#	Population	Anteil für Population A (Punktschätzer bzw. Spanne; %)	Anzahl in Population A	Quelle
1	Anzahl der Patienten in der ZP	Herleitung siehe Tabelle 3-8	117.719 – 282.524	-
2	Anzahl der Patienten in der ZP, die mit csDMARDs behandelt werden (ohne MTX-Monotherapie)	36,9 Herleitung siehe Tabelle 3-11	43.438 – 104.251	-
3	Anzahl der Patienten in der ZP, die mit csDMARDs behandelt werden (ohne MTX-Monotherapie) und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD ansprachen	80,0	34.750 – 83.401	(46, 75, 93)
4	**Population A:** Anzahl der Patienten in der ZP, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD (inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben	39,7 – 46,0	13.796 – 38.364	(46, 75, 82)
5	Anzahl der GKV-Patienten in **Population A**	87,9	12.127 – 33.722	(46, 75, 81)

csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MTX: Methotrexat; ZP: Zielpopulation

Population B

Population B wird von Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist, gebildet.

Population B umfasst sowohl Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD (inklusive MTX) als auch Patienten, die unabhängig von Prognosefaktoren unzureichend auf eine Behandlung mit mehreren csDMARDs (inklusive MTX) angesprochen haben.

Da keine Daten zu dieser konkreten Patientenpopulation vorliegen, soll, wie für Population A, anhand des Verordnungsspektrums der DMARD-Therapie aus der Kerndokumentation eine sinnvolle Annäherung an die Population B abgeleitet werden. Der G-BA hat für die Population B als ZVT 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) festgelegt. Diese ZVT deckt sich mit der Empfehlung der S2e-Leitlinie einer Biologika- bzw. tsDMARD-Therapie für diese Population (siehe hierzu auch Abschnitt 3.2.2). Abbildung 4 gibt einen Überblick über die Ableitung der Population B.

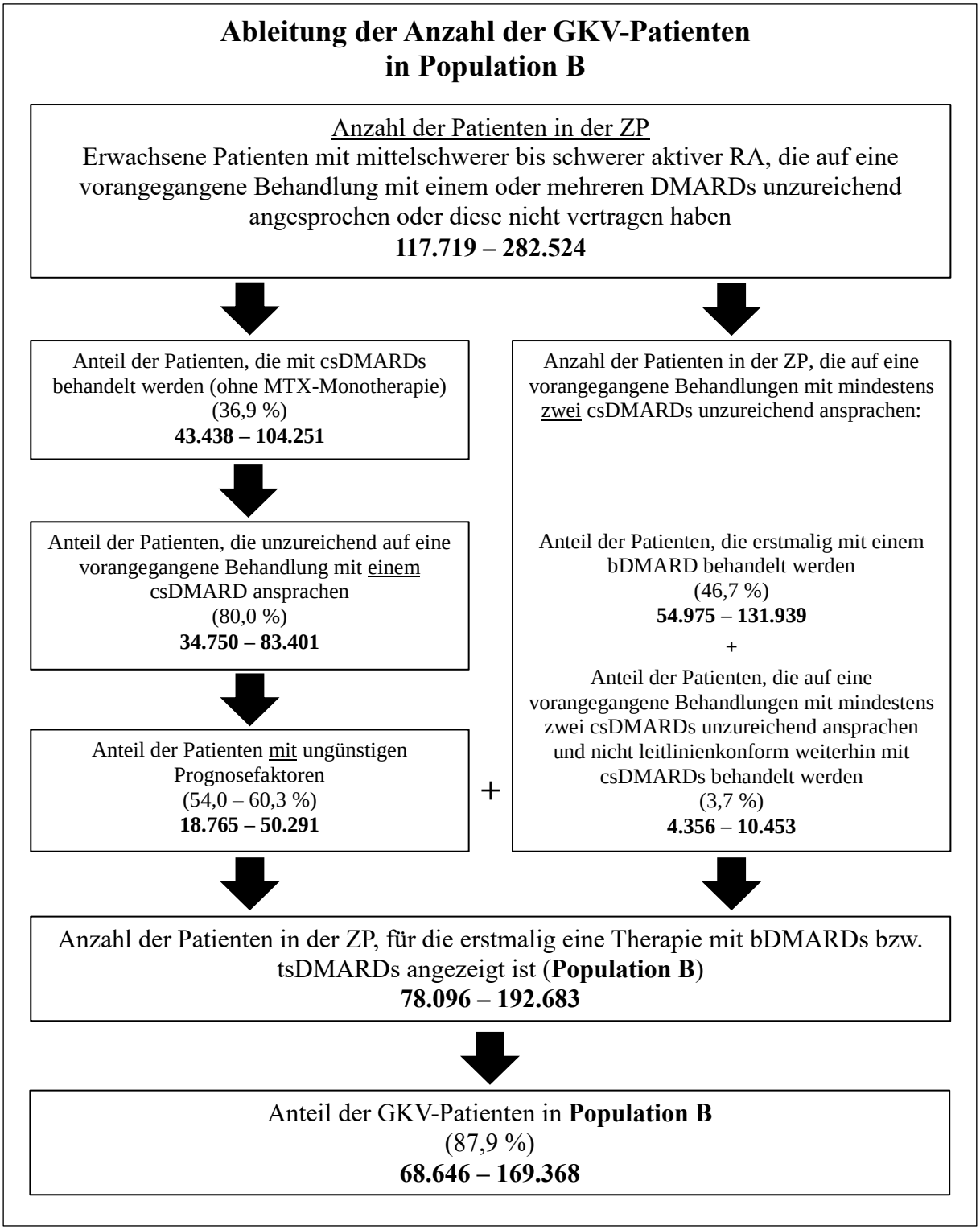

Abbildung 4: Ableitung der Anzahl der GKV-Patienten in Population B
bDMARD: biologisches DMARD; csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; RA: rheumatoide Arthritis; tsDMARD: zielgerichtetes synthetisches DMARD; ZP: Zielpopulation
Quellen: (46, 55, 75, 81, 82, 95)

Anzahl der Patienten der ZP, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD unzureichend ansprachen und ungünstige Prognosefaktoren aufweisen

Die Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD ansprachen (80 % der Patienten, die mit csDMARDs behandelt werden [ohne MTX-Monotherapie]) wurde anschließend nach dem Vorliegen von ungünstigen Prognosefaktoren eingeschränkt. Wie bereits im Abschnitt zur Ableitung von Population A (Unterabschnitt: Anteil der Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren) diskutiert, sind 54,0 – 60,3 % aller Patienten in der Studie CAPEA bzw. Patienten mit mittelschwerer bis schwerer RA unter csDMARD-Behandlung (ohne MTX-Monotherapie) in der Kerndokumentation RF-positiv (46, 82). Aufgrund der routinemäßigen Erhebung des RFs kann er als synonym für das Vorliegen von ungünstigen Prognosefaktoren gelten. Da von einem konservativen Ansatz ausgegangen werden kann, gelten die diskutierten Werte als Untergrenze. Umgerechnet ergibt sich auf der Grundlage der genannten Werte eine Spanne von 18.765 – 50.291 Patienten, bzw. 15,9 – 17,8 % aller Patienten der ZP, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD unzureichend ansprachen und ungünstige Prognosefaktoren aufweisen.

Anzahl der Patienten der ZP, die auf eine vorangegangene Behandlung mit mindestens zwei csDMARDs unzureichend ansprachen

Aus den Versorgungsanteilen der Kerndokumentation geht hervor, dass 66,7 % der Patienten in der ZP ein bDMARD erhalten haben (Tabelle 3-11) (46, 82). Diese Patientenpopulation muss noch um die Patienten, die eine bDMARD-Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen oder Unwirksamkeit wechseln, reduziert werden. In der Literatur wird hierfür ein Wert von 30 % berichtet (55, 95). Im Umkehrschluss wird daher der Anteil der bDMARD-naiven Patienten, für die eine bDMARD-Therapie erstmalig angezeigt ist, auf 70 % geschätzt. Umgerechnet auf die ZP ergibt sich somit ein Anteil von 46,7 %, oder 54.975 – 131.939 Patienten.

Es wird zudem angenommen, dass etwa 10 % aller mit csDMARDs Behandelten (ohne Patienten mit MTX-Monotherapie) (Tabelle 3-11) entgegen den Empfehlungen der aktuellen S2e-Leitlinie weiterhin mit csDMARDs behandelt werden, obwohl sie prinzipiell für ein bDMARD qualifiziert wären. Dies entspricht 3,7 % der ZP, oder 4.356 – 10.453 Patienten.

In der Summe ergeben sich somit 78.096 – 192.683 Patienten in Population B (Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs/tsDMARDs angezeigt ist). Ausgehend von einem Anteil der GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung von 87,9 % (81) sind in dieser Population B 68.646 – 169.368 Patienten in der GKV. In dieser Population kommt es möglicherweise zu einer Unterschätzung der Patientenzahlen, da in den zur Berechnung herangezogenen Versorgungsanteilen die ersten 2017 auf den Markt gekommenen tsDMARDs noch keine Berücksichtigung finden (46). Tabelle 3-13 fasst alle vorgenommenen Schritte zur Ableitung der Population B zusammen.

Tabelle 3-13: Ableitung der Anzahl der GKV-Patienten in Population B

#	Population	Anteil für Population B (Punktschätzer bzw. Spanne; %)	Anzahl in Population B	Quelle
1	Anzahl der Patienten in der ZP	Herleitung siehe Tabelle 3-8	117.719 – 282.524	-
2	Anzahl der Patienten in der ZP, die mit csDMARDs behandelt werden (ohne MTX-Monotherapie)	36,9 Herleitung siehe Tabelle 3-11	43.438 – 104.251	-
3	Anzahl der Patienten in der ZP, die mit csDMARDs behandelt werden (ohne MTX-Monotherapie) und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit **einem** csDMARD ansprachen	80,0	34.750 – 83.401	(46, 75, 93)
4	Anzahl der Patienten in der ZP, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD unzureichend ansprachen und ungünstige Prognosefaktoren aufweisen	54,0 – 60,3	18.765 – 50.291	(46, 75, 82)
5	Anzahl der Patienten in der ZP, die auf eine vorangegangene Behandlungen mit mindestens **zwei** csDMARDs unzureichend ansprachen und erstmalig mit einem bDMARD behandelt werden	46,7[a]	54.975 – 131.939	(46, 55, 75, 95)
6	Anzahl der Patienten in der ZP, die auf eine vorangegangene Behandlungen mit mindestens **zwei** csDMARDs unzureichend ansprachen und nicht leitlinienkonform weiterhin mit csDMARDs behandelt werden	3,7[b]	4.356 – 10.453	(75)
7	**Population B (Summe #4-6):** Anzahl der Patienten in der ZP, für die erstmalig eine Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist	-	78.096 – 192.683	(75)
8	Anzahl der GKV-Patienten in **Population B**	87,9	68.646 – 169.368	(46, 75, 81)

a: Annahme: Der Anteil der Patienten in der ZP, die mit bDMARDs behandelt werden, beträgt 66,7 %. Mindestens 30 % aller Patienten mit langjähriger RA wechseln eine begonnene bDMARD-Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen oder Unwirksamkeit (innerhalb von drei Jahren) (55, 95). Der Anteil derer, die bisher nur ein bDMARD, d. h. zuvor nur csDMARDs erhielten, wird somit auf maximal 70 % geschätzt.

b: Annahme: 10 % der csDMARD-behandelten Patienten (36,9 % der ZP, ohne Patienten mit MTX-Monotherapie) werden nicht leitlinienkonform auch nach einem unzureichenden Ansprechen auf mindestens zwei csDMARD-Therapien bzw. eine csDMARD-Kombinationstherapie weiterhin mit csDMARDs behandelt.

bDMARD: biologisches DMARD; csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; RA: rheumatoide Arthritis; tsDMARD: zielgerichtetes synthetisches DMARD; ZP: Zielpopulation

Population C

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

Auch für die Population C liegen keine konkreten Zahlen vor, deswegen soll auch diese Patientenpopulation anhand des Verordnungsspektrums der DMARD-Therapien für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer RA unter Basistherapie geschätzt werden (Tabelle 3-11).

Abbildung 5 gibt einen Überblick über die Ableitung der Population C.

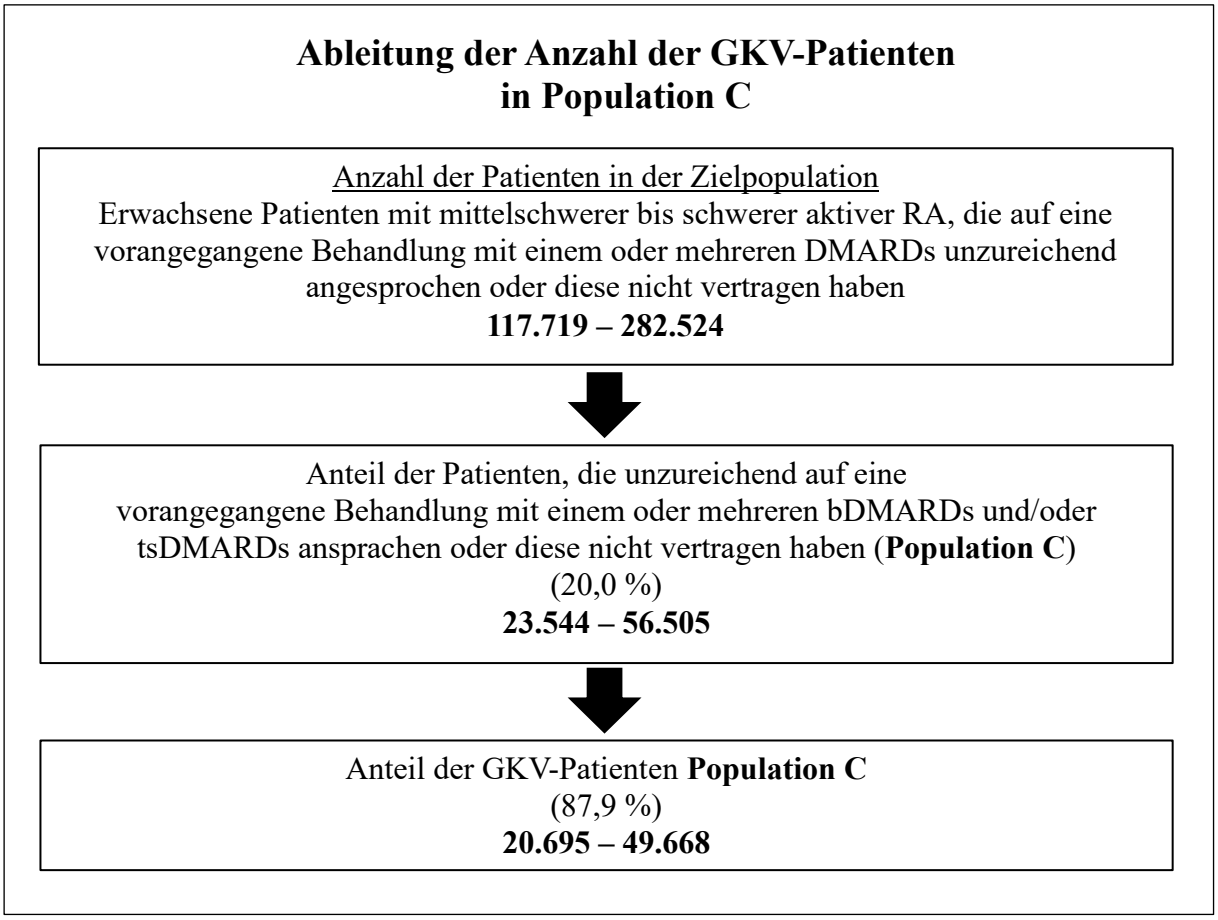

Abbildung 5: Ableitung der Anzahl der GKV-Patienten in Population C
bDMARD: biologisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; RA: rheumatoide Arthritis; tsDMARD: zielgerichtetes synthetisches DMARD; ZP: Zielpopulation
Quellen: (46, 55, 75, 81, 95)

Wie schon zur Ableitung der Population B beschrieben, erhalten 66,7 % der ZP gemäß Versorgungsanteilen aus der Kerndokumentation eine bDMARD-Therapie. Hiervon sind laut gängiger Literatur 30 % als Therapiewechsler aufgrund von unzureichender Wirksamkeit bzw. Unverträglichkeiten anzusehen (55, 95). Es ergibt sich somit umgerechnet auf die ZP ein Anteil

von 20,0 %. In absoluten Zahlen fallen 23.544 – 56.505 Patienten in Deutschland in diese Population C. Ausgehend von einem Anteil der GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung von 87,9 % (81) sind in dieser Population 20.695 – 49.668 Patienten in der GKV. Hierbei kommt es möglicherweise zu einer Unterschätzung der Patientenzahlen, da in den zur Berechnung herangezogenen Versorgungsanteilen die ersten 2017 auf den Markt gekommenen tsDMARDs noch keine Berücksichtigung finden (46). Tabelle 3-14 fasst alle vorgenommenen Schritte zur Ableitung der Population C zusammen.

Tabelle 3-14: Ableitung der Anzahl der GKV-Patienten in Population C

#	Population	Anteil in Population C (Punktschätzer bzw. Spanne; %)	Anzahl in Population C	Quelle
1	Anzahl der Patienten in der ZP	Herleitung siehe Tabelle 3-8	117.719 – 282.524	-
2	**Population C:** Anzahl der Patienten in der ZP, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben	20,0[a]	23.544 – 56.505	(46, 55, 75, 95)
3	Anzahl der GKV-Patienten in **Population C**	87,9	20.695 – 49.668	(46, 75, 81)

a: Annahme: Der Anteil der Patienten in der ZP, die mit bDMARDs behandelt werden, beträgt 66,7 %. Mindestens 30 % aller Patienten mit langjähriger RA wechseln eine begonnene bDMARD-Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen oder Unwirksamkeit (innerhalb von drei Jahren) (55, 95).

bDMARD: biologisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; RA: rheumatoide Arthritis; tsDMARD: zielgerichtetes synthetisches DMARD; ZP: Zielpopulation

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Upadacitinib (als Monotherapie oder in	**Population A:** Patienten, bei denen keine	Nicht belegt	12.127 – 33.722

Kombination mit MTX)	ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD (inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben.		
Upadacitinib (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	**Population B:** Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist.	beträchtlich	68.646 – 169.368
Upadacitinib (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	**Population C:** Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben	beträchtlich	20.695 – 49.668
bDMARD: Biologisches DMARD; csDMARD: Konventionelles synthetisches DMARD, DMARD: Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MTX: Methotrexat; tsDMARD: zielgerichtetes synthetisches DMARD			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Ein medizinischer Zusatznutzen liegt für Upadacitinib für die Populationen B und C vor. Die Angaben zur Anzahl der Patienten in der GKV, für die ein medizinischer Zusatznutzen besteht, entsprechen daher der Anzahl der GKV-Patienten in diesen beiden Populationen (siehe Tabelle 3-7). Es wird auf dieselben Quellen, die in Abschnitt 3.2.4 verwendet und zitiert werden, verwiesen.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Für den Abschnitt 3.2 wurden fachspezifische Publikationen und Lehrbücher sowie deutsche und europäische Leitlinien und entsprechende Fachinformationen der aufgeführten Arzneimittel herangezogen.

Zur Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs wurden vorwiegend Übersichtsartikel, aber auch die deutsche S2e-Leitlinie verwendet. Eine systematische Literaturrecherche wurde hingegen nicht durchgeführt. Ergänzend wurden Fachinformationen der entsprechend angeführten Wirkstoffe herangezogen.

Zur Berechnung der Prävalenz und Inzidenz der RA sowie der Herleitung der Populationen wurden vorhergehende frühe Nutzenbewertungen und die dazugehörigen G-BA-Beschlüsse berücksichtigt sowie eine orientierende Recherche in PubMed durchgeführt. Zur Bestimmung der Bevölkerungsgröße in Deutschland, des Anteils erwachsener Patienten sowie des Anteils GKV-versicherter Patienten wurde auf verfügbare Daten des Bundesgesundheitsministeriums bzw. des Statistischen Bundesamtes zurückgegriffen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Steffen A, Holstiege J, Goffrier B, Bätzing J. Epidemiologie der rheumatoiden Arthritis in Deutschland – eine Analyse anhand bundesweiter vertragsärztlicher Abrechnungsdaten - Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi) - Berlin Versorgungsatlas-Bericht Nr. 17/08. 2017. Verfügbar unter: http://www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nach-datum-sortiert/?tab=6&uid=85. [Zugriff am: 21.03.2019]
2. Robert Koch Institut. Gesundheit in Deutschland. 2015. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesInDtld/gesundheit_in_deutschland_2015.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 21.03.2019]
3. Neumann E, Frommer K, Diller M, Muller-Ladner U. [Rheumatoid arthritis]. Z Rheumatol. 2018;77(9):769-75. Rheumatoide Arthritis.
4. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. Lancet. 2016;388(10055):2023-38.

5. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. Nat Rev Dis Primers. 2018;4:18001.
6. Bodis G, Toth V, Schwarting A. Role of Human Leukocyte Antigens (HLA) in Autoimmune Diseases. Rheumatol Ther. 2018;5(1):5-20.
7. Klein K, Gay S. Epigenetics in rheumatoid arthritis. Curr Opin Rheumatol. 2015;27(1):76-82.
8. Liu Y, Aryee MJ, Padyukov L, Fallin MD, Hesselberg E, Runarsson A, et al. Epigenome-wide association data implicate DNA methylation as an intermediary of genetic risk in rheumatoid arthritis. Nat Biotechnol. 2013;31(2):142-7.
9. Frank-Bertoncelj M, Trenkmann M, Klein K, Karouzakis E, Rehrauer H, Bratus A, et al. Epigenetically-driven anatomical diversity of synovial fibroblasts guides joint-specific fibroblast functions. Nat Commun. 2017;8:14852.
10. Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. Immunity. 2017;46(2):183-96.
11. Fiehn C, Holle J, Iking-Konert C, Leipe J, Weseloh C, Frerix M, et al. S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten. Z Rheumatol. 2018;77(Suppl 2):35-53.
12. Bruder E, Aigner T. Kapitel 45: Gelenke. In: Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch H, Höfler G , Kreipe H (Hrsg.). Pathologie. 5. Auflage. München: Urban & Fischer Verlag; 2012.
13. Ziff M. Relation of cellular infiltration of rheumatoid synovial membrane to its immune response. Arthritis Rheum. 1974;17(3):313-9.
14. Humby F, Bombardieri M, Manzo A, Kelly S, Blades MC, Kirkham B, et al. Ectopic lymphoid structures support ongoing production of class-switched autoantibodies in rheumatoid synovium. PLoS Med. 2009;6(1):e1.
15. O'Shea JJ, Schwartz DM, Villarino AV, Gadina M, McInnes IB, Laurence A. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. Annu Rev Med. 2015;66:311-28.
16. Kiu H, Nicholson SE. Biology and significance of the JAK/STAT signalling pathways. Growth Factors. 2012;30(2):88-106.
17. Voss J, Graff C, Schwartz A, Hyland D, Argiriadi M, Camp H, et al. Pharmacodynamics of A Novel JAK1 Selective Inhibitor in Rat Arthritis and Anemia Models and in Healthy Human Subjects. Annals of the Rheumatic Diseases. 2014;73(Suppl 2):222.
18. Walker JG, Smith MD. The Jak-STAT pathway in rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2005;32(9):1650-3.
19. Schwartz DM, Bonelli M, Gadina M, O'Shea JJ. Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases. Nat Rev Rheumatol. 2016;12(1):25-36.
20. Schindler C, Levy DE, Decker T. JAK-STAT signaling: from interferons to cytokines. J Biol Chem. 2007;282(28):20059-63.
21. Shuai K, Liu B. Regulation of JAK-STAT signalling in the immune system. Nat Rev Immunol. 2003;3(11):900-11.
22. Menet CJ, Mammoliti O, Lopez-Ramos M. Progress toward JAK1-selective inhibitors. Future Med Chem. 2015;7(2):203-35.
23. Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, Ward M, Gadina M, O'Shea JJ. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. Nat Rev Drug Discov. 2017;16:843.

24. Johns Hopkins Arthritis Center. Rheumatoid Arthritis Signs and Symptoms. 2017. Verfügbar unter: https://www.hopkinsarthritis.org/arthritis-info/rheumatoid-arthritis/ra-symptoms/. [Zugriff am: 14.03.2019]
25. Pollard L, Choy EH, Scott DL. The consequences of rheumatoid arthritis: quality of life measures in the individual patient. Clin Exp Rheumatol. 2005;23(5 Suppl 39):S43-52.
26. Heiberg T, Finset A, Uhlig T, Kvien TK. Seven year changes in health status and priorities for improvement of health in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2005;64(2):191-5.
27. Stebbings S, Herbison P, Doyle TC, Treharne GJ, Highton J. A comparison of fatigue correlates in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: disparity in associations with disability, anxiety and sleep disturbance. Rheumatology. 2010;49(2):361-7.
28. van Tuyl LH, Lems WF, Boers M. Measurement of stiffness in patients with rheumatoid arthritis in low disease activity or remission: a systematic review. BMC Musculoskelet Disord. 2014;15:28.
29. da Silva JA, Phillips S, Buttgereit F. Impact of impaired morning function on the lives and well-being of patients with rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol Suppl. 2011;125:6-11.
30. Sokka T, Krishnan E, Hakkinen A, Hannonen P. Functional disability in rheumatoid arthritis patients compared with a community population in Finland. Arthritis Rheum. 2003;48(1):59-63.
31. Englbrecht M, Alten R, Aringer M, Baerwald CG, Burkhardt H, Eby N, et al. FRI0142 High Prevalence of Depression in Patients with Rheumatoid Arthritis - Data from The Large Cross-Sectional Vadera II Study. Annals of the Rheumatic Diseases. 2016;75(Suppl 2):479-80.
32. Emery P, Smolen JS, Ganguli A, Meerwein S, Bao Y, Kupper H, et al. Effect of adalimumab on the work-related outcomes scores in patients with early rheumatoid arthritis receiving methotrexate. Rheumatology. 2016;55(8):1458-65.
33. van der Zee-Neuen A, Putrik P, Ramiro S, Keszei AP, Hmamouchi I, Dougados M, et al. Large country differences in work outcomes in patients with RA - an analysis in the multinational study COMORA. Arthritis Res Ther. 2017;19(1):216.
34. Peterson S, Ganguly R, Van Laer J, Atanasov P, Puroshotham S, Li N. Patient Burden of Rheumatoid Arthritis: Results of a Global Systematic Literature Review on Disability, Work Disruption, and Functional Capability in the Real World. Value Health. 2017;20(9):A536.
35. Listing J, Gerhold K, Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. Rheumatology. 2013;52(1):53-61.
36. Kim SC, Schneeweiss S, Liu J, Solomon DH. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res. 2013;65(10):1600-7.
37. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis. 2010;69(9):1580-8.
38. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann Rheum Dis. 2017;76(6):960-77.
39. Fransen J, Stucki G, van Riel PLCM. Rheumatoid arthritis measures: Disease Activity Score (DAS), Disease Activity Score-28 (DAS28), Rapid Assessment of Disease

Activity in Rheumatology (RADAR), and Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI). Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research),. 2003;49(5S):S214–S24.
40. Anderson J, Caplan L, Yazdany J, Robbins ML, Neogi T, Michaud K, et al. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice. Arthritis Care Res. 2012;64(5):640-7.
41. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LH, Funovits J, et al. American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. Ann Rheum Dis. 2011;70(3):404-13.
42. Hochberg MC, Chang RW, Dwosh I, Lindsey S, Pincus T, Wolfe F. The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1992;35(5):498-502.
43. Maska L, Anderson J, Michaud K. Measures of functional status and quality of life in rheumatoid arthritis: Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ), Modified Health Assessment Questionnaire (MHAQ), Multidimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ), Health Assessment Questionnaire II (HAQ-II), Improved Health Assessment Questionnaire (Improved HAQ), and Rheumatoid Arthritis Quality of Life (RAQoL). Arthritis Care Res. 2011;63 Suppl 11:S4-13.
44. Boini S, Guillemin F. Radiographic scoring methods as outcome measures in rheumatoid arthritis: properties and advantages. Ann Rheum Dis. 2001;60(9):817-27.
45. van der Heijde D, Simon L, Smolen J, Strand V, Sharp J, Boers M, et al. How to report radiographic data in randomized clinical trials in rheumatoid arthritis: Guidelines from a roundtable discussion. Arthritis Care Res. 2002;47(2):215-8.
46. Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Albrecht K, Bischoff S, Callhoff J, Förster G, Thiele K, et al. Auswertungen der Kerndokumentation für den Arbeitskreis korporativer Mitglieder der DGRh sowie firmenspezifische Analysen (2017). 2019.
47. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation RINVOQ® 15 mg Retardtabletten (Upadacitinib). Stand: Dezember 2019.
48. Krüger K, Wollenhaupt J, Albrecht K, Alten R, Backhaus M, Baerwald C, et al. S1-Leitlinie der DGRh zur sequenziellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis 2012. Zeitschrift für Rheumatologie. 2012;71(7):592-603.
49. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. Annals of the Rheumatic Diseases. 2014;73(3):492-509.
50. Radner H, Smolen JS, Aletaha D. Remission in rheumatoid arthritis: benefit over low disease activity in patient-reported outcomes and costs. Arthritis Res Ther. 2014;16(1):R56.
51. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. Ann Intern Med. 2007;146(6):406-15.
52. Kiely P, Walsh D, Williams R, Young A, Early Rheumatoid Arthritis N. Outcome in rheumatoid arthritis patients with continued conventional therapy for moderate disease activity--the early RA network (ERAN). Rheumatology. 2011;50(5):926-31.
53. Ajeganova S, Huizinga T. Sustained remission in rheumatoid arthritis: latest evidence and clinical considerations. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2017;9(10):249-62.

54. van der Kooij SM, de Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YP, van Zeben D, Kerstens PJ, Gerards AH, et al. Limited efficacy of conventional DMARDs after initial methotrexate failure in patients with recent onset rheumatoid arthritis treated according to the disease activity score. Ann Rheum Dis. 2007;66(10):1356-62.
55. Rubbert-Roth A, Finckh A. Treatment options in patients with rheumatoid arthritis failing initial TNF inhibitor therapy: a critical review. Arthritis Res Ther. 2009;11 Suppl 1:S1.
56. Solomon G. Immunogenicity - implications for rheumatoid arthritis treatment. Bull Hosp Jt Dis. 2013;71(3):200-3.
57. Weinblatt ME, McInnes IB, Kremer JM, Miranda P, Vencovsky J, Guo X, et al. A Randomized Phase IIb Study of Mavrilimumab and Golimumab in Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheumatol. 2018;70(1):49-59.
58. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Adalimumab, etanercept, inflfliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for rheumatoid arthritis not previously treated with DMARDs or after conventional DMARDs only have failed - Technology appraisal guidance [TA375]. 2016. Verfügbar unter: https://www.nice.org.uk/guidance/ta375/resources/adalimumab-etanercept-infliximab-certolizumab-pegol-golimumab-tocilizumab-and-abatacept-for-rheumatoid-arthritis-not-previously-treated-with-dmards-or-after-conventional-dmards-only-have-failed-pdf-82602790920133. [Zugriff am: 27.02.2019]
59. van Gestel AM, Prevoo MLL, van't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LBA, van Riel PLCM. Development and validation of the european league against rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis: Comparison with the preliminary american college of rheumatology and the world health organization/international league against rheumatism criteria. Arthritis Rheum. 1996;39(1):34-40.
60. van Gestel AM, Haagsma CJ, van Riel PL. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. Arthritis Rheum. 1998;41(10):1845-50.
61. Druce KL, Bhattacharya Y, Jones GT, Macfarlane GJ, Basu N. Most patients who reach disease remission following anti-TNF therapy continue to report fatigue: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. Rheumatology. 2016;55(10):1786-90.
62. Souto A, Maneiro JR, Gomez-Reino JJ. Rate of discontinuation and drug survival of biologic therapies in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of drug registries and health care databases. Rheumatology. 2016;55(3):523-34.
63. Alten R, Kruger K, Rellecke J, Schiffner-Rohe J, Behmer O, Schiffhorst G, et al. Examining patient preferences in the treatment of rheumatoid arthritis using a discrete-choice approach. Patient Prefer Adherence. 2016;10:2217-28.
64. Bolge SC, Goren A, Tandon N. Reasons for discontinuation of subcutaneous biologic therapy in the treatment of rheumatoid arthritis: a patient perspective. Patient Prefer Adherence. 2015;9:121-31.
65. Gao Q, Liang X, Shaikh AS, Zang J, Xu W, Zhang Y. JAK/STAT Signal Transduction: Promising Attractive Targets for Immune, Inflammatory and Hematopoietic Diseases. Curr Drug Targets. 2018;19(5):487-500.
66. Friedman M, Frank KE, Aguirre A, Argiriadi MA, Davis H, Edmunds JJ, et al. Structure activity optimization of 6H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazines as Jak1 kinase inhibitors. Bioorg Med Chem Lett. 2015;25(20):4399-404.

67. Parmentier JM, Voss J, Graff C, Schwartz A, Argiriadi M, Friedman M, et al. In vitro and in vivo characterization of the JAK1 selectivity of upadacitinib (ABT-494). BMC Rheumatology. 2018;2(23):1-11.
68. Genovese MC, Fleischmann R, Combe B, Hall S, Rubbert-Roth A, Zhang Y, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial. Lancet. 2018;391(10139):2513-24.
69. Burmester GR, Kremer JM, Van den Bosch F, Kivitz A, Bessette L, Li Y, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2018;391(10139):2503-12.
70. Fleischmann R, Pangan AL, Song IH, Mysler E, Bessette L, Peterfy C, et al. Upadacitinib Versus Placebo or Adalimumab in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III, Double-Blind, Randomized Controlled Trial. Arthritis Rheumatol. 2019;71(11):1788-800.
71. van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Lee EB, Garcia Meijide JA, Wagner S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2012;367(6):508-19.
72. Fleischmann R, Mysler E, Hall S, Kivitz AJ, Moots RJ, Luo Z, et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. Lancet. 2017;390(10093):457-68.
73. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, Weinblatt ME, Del Carmen Morales L, Reyes Gonzaga J, et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. N Engl J Med. 2017;376(7):652-62.
74. Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ). Rheumatologische Kerndokumentation der Regionalen Kooperativen Rheumazentren (Methodik). 2017. Verfügbar unter: http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=gast&p_aid=0&p_knoten=FID&p_sprache=D&p_suchstring=8255. [Zugriff am: 21.03.2019]
75. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Herleitung der Zielpopulation - Epidemiologische Berechnungen. 2019.
76. DESTATIS-Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand Stichtag: 30.06.2019. 2019. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2019.html. [Zugriff am: 12.11.2019]
77. DESTATIS-Statistisches Bundesamt. Anteil Erwachsener an der Bevölkerung. 2019. Verfügbar unter: https://www-genesis.destatis.de/genesis//online/data?operation=table&code=12411-0005&levelindex=1&levelid=1573557437093. [Zugriff am: 12.11.2019]
78. Zink A. Versorgungsforschung in der Rheumatologie. Aktueller Stand. Z Rheumatol. 2014;73(2):115-22.
79. Schneider M, Kruger K. Rheumatoid arthritis--early diagnosis and disease management. Dtsch Arztebl Int. 2013;110(27-28):477-84.

80. DESTATIS-Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand. 2019. Verfügbar unter: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/. [Zugriff am: 21.03.2019]
81. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Monatswerte Januar-September 2019. 2019. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_September_2019.pdf. [Zugriff am: 12.11.2019]
82. Albrecht K, Callhoff J, Edelmann E, Schett G, Schneider M, Zink A. Klinische Remission bei rheumatoider Arthritis. Daten aus der Früharthritiskohortenstudie CAPEA. Z Rheumatol. 2016;75(1):90-6.
83. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 3A - Baricitinib (Olumiant®). 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1843/2017-03-30_Modul3A_Baricitinib.pdf. [Zugriff am: 21.03.2019]
84. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 3B - Baricitinib (Olumiant®). 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1844/2017-03-30_Modul3B_Baricitinib.pdf. [Zugriff am: 21.03.2019]
85. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Baricitinib (Rheumatoide Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V - Dossierbewertung - Auftrag A17-14, Version:1.0, Stand: 29.06.2017. 2017. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A17-14_Baricitinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf. [Zugriff am: 17.09.2019]
86. Albrecht K, Huscher D, Eidner T, Kleinert S, Spathling-Mestekemper S, Bischoff S, et al. Versorgung der rheumatoiden Arthritis 2014 - Aktuelle Daten aus der Kerndokumentation. Z Rheumatol. 2017;76(1):50-7.
87. Albrecht K, Luque Ramos A, Callhoff J, Hoffmann F, Minden K, Zink A. Ambulante Versorgung und Krankheitslast der rheumatoiden Arthritis: Eine Analyse von Abrechnungsdaten und einer Versichertenbefragung. Z Rheumatol. 2018;77(2):102-12.
88. Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Bischoff S, Förster G, Huscher D, Pfäfflin A, Thiele K, et al. Auswertungen der Kerndokumentation für den Arbeitskreis korporativer Mitglieder der DGRh sowie firmenspezifische Analysen (2014). 2016.
89. Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Achtelstetter S, Bischoff S, Förster G, Huscher D, Thiele K, et al. Auswertungen der Kerndokumentation für den Arbeitskreis korporativer Mitglieder der DGRh sowie firmenspezifische Analysen (2015). 2017.
90. Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Albrecht K, Bischoff S, Förster G, Huscher D, Thiele K, et al. Auswertungen der Kerndokumentation für den Arbeitskreis korporativer Mitglieder der DGRh sowie firmenspezifische Analysen (2016). 2018.
91. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2019-B-026. 2019.
92. Steffen A, Holstiege J, Klimke K, Akmatov MK, Bätzing J. Medikamentöse Versorgung von Patienten mit inzidenter rheumatoider Arthritis in Deutschland: eine Auswertung bundesweiter vertragsärztlicher Arzneiverordnungsdaten 2009 bis 2015. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi) - Berlin Versorgungsatlas-Bericht Nr. 18/04. 2018. Verfügbar unter:

http://www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nach-datum-sortiert/?tab=6&uid=91. [Zugriff am: 21.03.2019]

93. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tofacitinib (Neubewertung nach Fristablauf). 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5381/2018-11-01_AM-RL-XII_Tofacitinib-erneute-NB_D-357_TrG.pdf. [Zugriff am: 21.03.2019]
94. Baganz L, Richter A, Albrecht K, Schneider M, Burmester GR, Zink A, et al. Are prognostic factors adequately selected to guide treatment decisions in patients with rheumatoid arthritis? A collaborative analysis from three observational cohorts. Semin Arthritis Rheum. 2019;48(6):976-82.
95. Favalli EG, Raimondo MG, Becciolini A, Crotti C, Biggioggero M, Caporali R. The management of first-line biologic therapy failures in rheumatoid arthritis: Current practice and future perspectives. Autoimmun Rev. 2017;16(12):1185-95.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient ***pro Jahr****, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage* ***pro Jahr*** *an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Entsprechend den G-BA-Beschlüssen zur frühen Nutzenbewertung von Baricitinib, Tofacitinib und Sarilumab werden initiale Aufdosierungsschemata der einzelnen Wirkstoffe im Rahmen der Kostenberechnung nicht dargestellt (1-3). Bei RA handelt es sich um eine chronische Erkrankung, es kann somit von einem kontinuierlichen Therapiebedarf ausgegangen werden. Eine weitere Dosisanpassung oder erneute Auftitration entfällt somit in der Regel. Im vorgelegten Dossier werden also nur die Kosten der Erhaltungstherapie der Arzneimittel dargelegt.

Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Upadacitinib (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	Zielpopulation (Populationen A-C)	kontinuierlich: 1 x täglich 15 mg p. o.	365	1
Methotrexat		kontinuierlich: 1 x wöchentlich 7,5 - 20 mg p. o.	52	1
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Methotrexat	Population A	kontinuierlich: 1 x wöchentlich 7,5 - 20 mg p. o. oder s.c.	52	1
Leflunomid (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	Population A	kontinuierlich: 1 x täglich (Leflunomid) 10 - 20 mg p. o.	365	1
		kontinuierlich: 1 x wöchentlich (MTX) 7,5 - 20 mg p. o.	52	1
Hydroxychloroquinsulfat	Population A	kontinuierlich: 1 - 2 x täglich 200 - 400 mg p. o.	365	1
Sulfasalazin	Population A	kontinuierlich: 2 - 3 x täglich 2.000 - 3.000 mg p. o.	365	1
Triple-Kombination MTX, Hydroxy-chloroquinsulfat und Sulfasalazin	Population A	kontinuierlich: 1 x wöchentlich (MTX) 7,5 - 20 mg p. o.	52	1
		kontinuierlich: 1 - 2 x täglich (Hydroxy-chloroquinsulfat) 200 - 400 mg p. o.	365	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
		kontinuierlich: 2 - 3 x täglich (Sulfasalazin) 2.000 - 3.000 mg p. o.	365	1
Adalimumab (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	Population B/C	kontinuierlich: 1 x alle zwei Wochen 40 mg s.c.	26	1
		kontinuierlich: 1 x wöchentlich (MTX) 7,5 - 20 mg p. o. oder s.c.	52	1
Baricitinib (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	Population B/C	kontinuierlich: 1 x täglich 4 mg p. o.	365	1
		kontinuierlich: 1 x wöchentlich (MTX) 7,5 - 20 mg p. o.	52	1
Certolizumab Pegol (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	Population B/C	kontinuierlich: 1 x alle zwei Wochen 200 mg s.c.	26	1
		kontinuierlich: 1 x wöchentlich (MTX) 7,5 - 20 mg p. o. oder s.c.	52	1
Etanercept (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	Population B/C	kontinuierlich: 1 x wöchentlich 50 mg s.c.	52	1
		kontinuierlich: 1 x wöchentlich (MTX) 7,5 - 20 mg p. o. oder s.c.	52	1
Sarilumab	Population B/C	kontinuierlich: 1 x alle zwei Wochen	26	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
(als Monotherapie oder in Kombination mit MTX)		200 mg s.c.		
		kontinuierlich: 1 x wöchentlich (MTX) 7,5 - 20 mg p. o. oder s.c.	52	1
Tocilizumab (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	Population B/C	kontinuierlich: 1 x wöchentlich 162 mg s.c.	52	1
		kontinuierlich: 1 x wöchentlich (MTX) 7,5 - 20 mg p. o. oder s.c.	52	1
Tofacitinib (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	Population B/C	kontinuierlich: 2 x täglich 5 mg p. o.	365	1
		kontinuierlich: 1 x wöchentlich (MTX) 7,5 - 20 mg p. o.	52	1
Abatacept in Kombination mit MTX	Population B/C	kontinuierlich: 1 x wöchentlich 125 mg s.c.	52	1
		kontinuierlich: 1 x wöchentlich (MTX) 7,5 - 20 mg p. o. oder s.c.	52	1
Golimumab in Kombination mit MTX	Population B/C	kontinuierlich: 1 x monatlich 50 mg s.c.	12	1
		kontinuierlich: 1 x wöchentlich (MTX) 7,5 - 20 mg p. o. oder s.c.	52	1
Rituximab in Kombination mit MTX	Population C[a]	1 oder 2 Zyklen Mit je zwei intravenösen Injektionen im	1-2	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
		Abstand von zwei Wochen[b] 1.000 mg i.v.		
		kontinuierlich: 1 x wöchentlich (MTX) 7,5 - 20 mg p. o. oder s.c.	52	1
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden. 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. 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. a: Rituximab in Kombination mit Methotrexat ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer, aktiver RA angezeigt. b: Die Notwendigkeit weiterer Behandlungszyklen sollte 24 Wochen nach dem vorherigen Zyklus beurteilt werden. Eine weitere Behandlung zu diesem Zeitpunkt sollte erfolgen, wenn noch eine Restkrankheits-aktivität vorhanden ist. Ansonsten sollte eine weitere Behandlung so lange hinausgezögert werden, bis die Krankheitsaktivität wieder ansteigt (4). bDMARD: biologisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; i.v.: intravenös; MTX: Methotrexat; p. o.: oral; RA: rheumatoide Arthritis; s.c.: subkutan; tsDMARD: zielgerichtetes synthetisches DMARD Quelle: (5)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel:

Upadacitinib wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Upadacitinib soll kontinuierlich einmal täglich bis zum Verlust der Wirkung oder bis zum Auftreten von Unverträglichkeiten eingenommen werden. Die empfohlene Dosis beträgt 15 mg. Upadacitinib kann in Kombination mit MTX oder als Monotherapie angewendet werden (6).

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Methotrexat

Methotrexat ist zugelassen zur Behandlung von schweren Formen der aktiven rheumatoiden Arthritis (chronische Polyarthritis),

a) wenn eine Therapie mit anderen Basistherapeutika oder mit nicht steroidalen Antiphlogistika (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) nicht ausreichend wirksam ist oder nicht vertragen wird,

b) bei primär besonders aggressiv verlaufenden („malignen“) Formen der rheumatoiden Arthritis (chronische Polyarthritis).

Die minimale Dosis für Methotrexat beträgt 7,5 mg, die Maximaldosis 20 mg einmal wöchentlich. Entsprechend wird von 52 Behandlungstagen ausgegangen. Aufgrund des chronischen Charakters der Erkrankung ist die Therapie zeitlich nicht begrenzt, sodass für Methotrexat keine maximale Anwendungsdauer angegeben wird (7).

Leflunomid

Leflunomid ist ein antirheumatisches Basistherapeutikum („disease-modifying antirheumatic-drug“ [DMARD]) zur Behandlung von Erwachsenen mit:

- aktiver rheumatoider Arthritis, […]

Die empfohlene Dosis beträgt, je nach Schwere (Aktivität) der Erkrankung, 10 – 20 mg pro Tag. Entsprechend wird von 365 Behandlungstagen ausgegangen. Aufgrund des chronischen Charakters der Erkrankung ist die Therapie zeitlich nicht begrenzt, sodass für Leflunomid keine maximale Anwendungsdauer angegeben wird (8).

Sulfasalazin

Sulfasalazin ist indiziert zur Behandlung der aktiven rheumatoiden Arthritis (chronische Polyarthritis) des Erwachsenen. Die empfohlene Dosis beträgt, 2.000 – 3.000 mg pro Tag. Entsprechend wird von 365 Behandlungstagen ausgegangen. Aufgrund des chronischen Charakters der Erkrankung ist die Therapie zeitlich nicht begrenzt, sodass für Sulfasalazin keine maximale Anwendungsdauer angegeben wird (9).

Hydroxychloroquinsulfat

Hydroxychloroquinsulfat ist indiziert zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis. Die empfohlene Dosis beträgt 200 – 400 mg pro Tag. Entsprechend wird von 365 Behandlungstagen ausgegangen. Aufgrund des chronischen Charakters der Erkrankung ist die Therapie zeitlich nicht begrenzt, sodass für Hydroxychloroquinsulfat keine maximale Anwendungsdauer angegeben wird (10).

Adalimumab

Adalimumab ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur:

- Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die nur unzureichend auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika, einschließlich MTX, angesprochen haben.

- Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit MTX behandelt worden sind. […]

Adalimumab kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat, oder wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden.

Die empfohlene Dosis beträgt 40 mg einmal alle zwei Wochen als subkutane Injektion. Entsprechend wird von 26 Behandlungstagen ausgegangen. Aufgrund des chronischen Charakters der Erkrankung ist die Therapie zeitlich nicht begrenzt, sodass für Adalimumab keine maximale Anwendungsdauer angegeben wird (11).

Baricitinib

Baricitinib ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Baricitinib kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat eingesetzt werden […].

Die empfohlene Dosis für Baricitinib beträgt 4 mg einmal täglich. Entsprechend wird von 365 Behandlungstagen ausgegangen. Aufgrund des chronischen Charakters der Erkrankung ist die Therapie zeitlich nicht begrenzt, sodass für Baricitinib keine maximale Anwendungsdauer angegeben wird (12).

Certolizumab Pegol

Certolizumab Pegol ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) angezeigt für:

- die Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, wenn das Ansprechen auf langwirksame Antirheumatika (disease-modifying antirheumatic drugs [DMARDs]) einschließlich MTX ungenügend war. In Fällen von Unverträglichkeit gegenüber MTX oder wenn die Fortsetzung der Behandlung mit MTX ungeeignet ist, kann Certolizumab Pegol als Monotherapie verabreicht werden.

- die Behandlung der schweren, aktiven und fortschreitenden RA bei Erwachsenen, die bisher nicht mit MTX oder anderen DMARDs behandelt wurden. […]

Die empfohlene Dosis beträgt 200 mg einmal alle zwei Wochen als subkutane Injektion. Entsprechend wird von 26 Behandlungstagen ausgegangen. Aufgrund des chronischen Charakters der Erkrankung ist die Therapie zeitlich nicht begrenzt, sodass für Certolizumab Pegol keine maximale Anwendungsdauer angegeben wird (13).

Etanercept

Etanercept ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen indiziert, wenn das Ansprechen auf Basistherapeutika, einschließlich MTX (sofern nicht kontraindiziert), unzureichend ist. Etanercept kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat oder wenn eine Fortsetzung der Behandlung mit Methotrexat nicht möglich ist, als Monotherapie angewendet werden. Etanercept ist ebenfalls indiziert zur Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind. […] Die empfohlene Dosis beträgt 50 mg pro Woche als subkutane Injektion. Entsprechend wird von 52 Behandlungstagen ausgegangen. Aufgrund des chronischen Charakters der Erkrankung ist die Therapie zeitlich nicht begrenzt, sodass für Etanercept keine maximale Anwendungsdauer angegeben wird (14).

Sarilumab

Sarilumab ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Sarilumab kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist.

Die empfohlene Dosis beträgt 200 mg einmal alle zwei Wochen als subkutane Injektion. Entsprechend wird von 26 Behandlungstagen ausgegangen. Aufgrund des chronischen Charakters der Erkrankung ist die Therapie zeitlich nicht begrenzt, sodass für Sarilumab keine maximale Anwendungsdauer angegeben wird (15).

Tocilizumab

Tocilizumab ist, in Kombination mit Methotrexat (MTX), indiziert für:

- die Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit MTX behandelt worden sind.

- die Behandlung erwachsener Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver RA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) oder Tumornekrosefaktor (TNF)-Inhibitoren angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Tocilizumab kann bei diesen Patienten als Monotherapie verabreicht werden, falls eine MTX-Unverträglichkeit vorliegt oder eine Fortsetzung der Therapie mit MTX unangemessen erscheint.

Die empfohlene Dosis beträgt 162 mg pro Woche als subkutane Injektion. Entsprechend wird von 52 Behandlungstagen ausgegangen. Aufgrund des chronischen Charakters der Erkrankung ist die Therapie zeitlich nicht begrenzt, sodass für Tocilizumab keine maximale Anwendungsdauer angegeben wird (16).

Tofacitinib

Tofacitinib ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Tofacitinib kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist […].

Die empfohlene Dosis für Tofacitinib beträgt 5 mg zweimal täglich. Entsprechend wird von 365 Behandlungstagen ausgegangen. Aufgrund des chronischen Charakters der Erkrankung ist die Therapie zeitlich nicht begrenzt, sodass für Tofacitinib keine maximale Anwendungsdauer angegeben wird (17).

Abatacept

Abatacept ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur:

- Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei Erwachsenen, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs), einschließlich MTX oder eines Tumornekrosefaktor (TNF)-alpha-Inhibitors ansprachen.

- Behandlung der hochaktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit MTX behandelt worden sind.

Die empfohlene Dosis beträgt 125 mg pro Woche als subkutane Injektion. Entsprechend wird von 52 Behandlungstagen ausgegangen. Aufgrund des chronischen Charakters der Erkrankung ist die Therapie zeitlich nicht begrenzt, sodass für Abatacept keine maximale Anwendungsdauer angegeben wird (18).

Golimumab

Golimumab ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur:

- Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, wenn das Ansprechen auf eine Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs), einschließlich MTX, unzureichend gewesen ist.

- Behandlung der schweren, aktiven und progredienten rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit MTX behandelt worden sind. […]

Die empfohlene Dosis beträgt 50 mg pro Monat als subkutane Injektion. Entsprechend wird von 12 Behandlungstagen ausgegangen. Aufgrund des chronischen Charakters der Erkrankung ist die Therapie zeitlich nicht begrenzt, sodass für Golimumab keine maximale Anwendungsdauer angegeben wird (19).

Rituximab

Rituximab in Kombination mit Methotrexat (MTX) ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis angezeigt, die ungenügend auf andere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) einschließlich einer oder mehrerer Therapien mit Tumornekrosefaktor (TNF)-Inhibitoren angesprochen oder diese nicht vertragen haben. […]

Ein Behandlungszyklus mit Rituximab besteht aus zwei intravenösen Infusionen zu je 1.000 mg. Die empfohlene Dosierung von Rituximab beträgt 1.000 mg mittels intravenöser Infusion, gefolgt von einer zweiten intravenösen Infusion zu 1.000 mg zwei Wochen später. Die Notwendigkeit weiterer Behandlungszyklen sollte 24 Wochen nach dem vorherigen Zyklus beurteilt werden. Eine weitere Behandlung zu diesem Zeitpunkt sollte erfolgen, wenn noch eine Rest-Krankheitsaktivität vorhanden ist. Somit sind maximal zwei Behandlungszyklen pro Jahr indiziert. Entsprechend wird von 1–2 Behandlungszyklen ausgegangen (4).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-16). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
Zu bewertendes Arzneimittel			
Upadacitinib (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	Zielpopulation (Populationen A-C).	kontinuierlich: 1 x täglich 15 mg p. o.	365
Methotrexat		kontinuierlich: 1 x wöchentlich 7,5 - 20 mg p. o.	52
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Methotrexat	Population A	kontinuierlich: 1 x wöchentlich 7,5 - 20 mg p. o. oder s.c.	52

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
Leflunomid (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	Population A	kontinuierlich: 1 x täglich (Leflunomid) 10 - 20 mg p. o.	365
		kontinuierlich: 1 x wöchentlich (MTX) 7,5 - 20 mg p. o.	52
Hydroxychloroquinsulfat	Population A	kontinuierlich: 1 - 2 x täglich 200 - 400 mg p. o.	365
Sulfasalazin	Population A	kontinuierlich: 2-3 x täglich 2.000 mg - 3.000 mg p. o.	365
Triple-Kombination MTX, Hydroxy-chloroquinsulfat und Sulfasalazin	Population A	kontinuierlich: 1 x wöchentlich (MTX) 7,5 - 20 mg p. o.	52
		kontinuierlich: 1-2 x täglich (Hydroxy-chloroquinsulfat) 200 - 400 mg p. o.	365
		kontinuierlich: 2-3 x täglich (Sulfasalazin) 2.000 mg - 3.000 mg p. o.	365
Adalimumab (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	Population B/C	kontinuierlich: 1 x alle zwei Wochen 40 mg s.c.	26
		kontinuierlich: 1 x wöchentlich (MTX) 7,5 - 20 mg p. o. oder s.c.	52
Baricitinib (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	Population B/C	kontinuierlich: 1 x täglich 4 mg p. o.	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
		kontinuierlich: 1 x wöchentlich (MTX) 7,5 - 20 mg p. o.	52
Certolizumab Pegol (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	Population B/C	kontinuierlich: 1 x alle zwei Wochen 200 mg s.c	26
		kontinuierlich: 1 x wöchentlich (MTX) 7,5 - 20 mg p. o. oder s.c.	52
Etanercept (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	Population B/C	kontinuierlich: 1 x wöchentlich 50 mg s.c.	52
		kontinuierlich: 1 x wöchentlich (MTX) 7,5 - 20 mg p. o. oder s.c.	52
Sarilumab (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	Population B/C	kontinuierlich: 1 x alle zwei Wochen 200 mg s.c.	26
		kontinuierlich: 1 x wöchentlich (MTX) 7,5 - 20 mg p. o. oder s.c.	52
Tocilizumab (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	Population B/C	kontinuierlich: 1 x wöchentlich 162 mg s.c.	52
		kontinuierlich: 1 x wöchentlich (MTX) 7,5 - 20 mg p. o. oder s.c.	52
Tofacitinib (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	Population B/C	kontinuierlich: 2 x täglich 5 mg p. o.	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
		kontinuierlich: 1 x wöchentlich (MTX) 7,5 - 20 mg p. o.	52
Abatacept in Kombination mit MTX	Population B/C	kontinuierlich: 1 x alle zwei Wochen 125 mg s.c.	52
		kontinuierlich: 1 x wöchentlich (MTX) 7,5 - 20 mg p. o. oder s.c.	52
Golimumab in Kombination mit MTX	Population B/C	kontinuierlich: 1 x monatlich 50 mg s.c	12
		kontinuierlich: 1 x wöchentlich (MTX) 7,5 - 20 mg p. o. oder s.c.	52
Rituximab in Kombination mit MTX	Population C[a]	1 oder 2 Zyklen Mit je zwei intravenösen Injektionen im Abstand von zwei Wochen[b] 1000 mg i.v.	1-2
		kontinuierlich: 1 x wöchentlich (MTX) 7,5 - 20 mg p. o. oder s.c.	52

Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.

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.

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.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
a: Rituximab in Kombination mit Methotrexat ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer, aktiver RA angezeigt. b: Die Notwendigkeit weiterer Behandlungszyklen sollte 24 Wochen nach dem vorherigen Zyklus beurteilt werden. Eine weitere Behandlung zu diesem Zeitpunkt sollte erfolgen, wenn noch eine Restkrankheits-aktivität vorhanden ist. Ansonsten sollte eine weitere Behandlung so lange hinausgezögert werden, bis die Krankheitsaktivität wieder ansteigt (4). bDMARD: biologisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; i.v.: intravenös; MTX: Methotrexat; p. o.: oral; RA: rheumatoide Arthritis; s.c.: subkutan; tsDMARD: zielgerichtetes synthetisches DMARD Quelle: (5)			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Upadacitinib (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	Zielpopulation (Populationen A-C)	365	15 mg p. o.	5.475 mg
		52	7,5 - 20 mg p. o.	390 – 1.040 mg (MTX)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Methotrexat	Population A	52	7,5 - 20 mg p. o. oder s.c.	390 – 1.040 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behand-lungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresdurchschnitts-verbrauch pro Patient (ggf. Spanne)** **(DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
Leflunomid (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	Population A	365	10-20 mg p. o.	3.650 – 7.300 mg
		52	7,5 - 20 mg p. o.	390 – 1.040 mg (MTX)
Hydroxy-chloroquinsulfat	Population A	365	200-400 mg p. o.	73.000 – 146.000 mg
Sulfasalazin	Population A	365	2.000 – 3.000 mg p. o.	730.000 – 1.095.000 mg
Triple-Kombination MTX, Hydroxy-chloroquinsulfat und Sulfasalazin	Population A	52	7,5 - 20 mg p. o.	390 – 1.040 mg
		365	200-400 mg p. o.	73.000 – 146.000 mg
		365	2.000 – 3.000 mg p. o.	730.000 – 1.095.000 mg
Adalimumab (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	Population B/C	26	40 mg s.c.	1.040 mg
		52	7,5 - 20 mg p. o. oder s.c.	390 – 1.040 mg (MTX)
Baricitinib (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	Population B/C	365	4 mg p. o.	1.460 mg
		52	7,5 - 20 mg p. o.	390 – 1.040 mg (MTX)
Certolizumab Pegol (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	Population B/C	26	200 mg s.c.	5.200 mg
		52	7,5 - 20 mg p. o. oder s.c.	390 – 1.040 mg (MTX)
Etanercept (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	Population B/C	52	50 mg s.c.	2.600 mg
		52	7,5 - 20 mg p. o. oder s.c.	390 – 1.040 mg (MTX)
Sarilumab (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	Population B/C	26	200 mg s.c.	5.200 mg
		52	7,5 - 20 mg p. o. oder s.c.	390 – 1.040 mg (MTX)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behand-lungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresdurchschnitts-verbrauch pro Patient (ggf. Spanne)** **(DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
Tocilizumab (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	Population B/C	52	162 mg s.c.	8.424 mg
		52	7,5 - 20 mg p. o. oder s.c.	390 – 1.040 mg (MTX)
Tofacitinib (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	Population B/C	365	10 mg p. o.	3.650 mg
		52	7,5 - 20 mg p. o. oder s.c.	390 – 1.040 mg (MTX)
Abatacept in Kombination mit MTX	Population B/C	52	125 mg s.c.	6.500 mg
		52	7,5 - 20 mg p. o. oder s.c.	390 – 1.040 mg (MTX)
Golimumab in Kombination mit MTX	Population B/C	12	50 mg s.c.	600 mg
		52	7,5 - 20 mg p. o. oder s.c.	390 – 1.040 mg (MTX)
Rituximab in Kombination mit MTX	Population C[a]	1-2[b]	1000 mg i.v.	2.000 – 4.000 mg
		52	7.5 - 20 mg p. o. oder s.c.	390 – 1.040 mg (MTX)

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.

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.

a: Rituximab in Kombination mit Methotrexat ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer, aktiver RA angezeigt.

b: Die Notwendigkeit weiterer Behandlungszyklen sollte 24 Wochen nach dem vorherigen Zyklus beurteilt werden. Eine weitere Behandlung zu diesem Zeitpunkt sollte erfolgen, wenn noch eine Restkrankheits-aktivität vorhanden ist. Ansonsten sollte eine weitere Behandlung so lange hinausgezögert werden, bis die Krankheitsaktivität wieder ansteigt (4).

bDMARD: biologisches DMARD; DDD: defined daily dose; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; i.v.: intravenös; MTX: Methotrexat; p. o.: oral; RA: rheumatoide Arthritis; s.c.: subkutan; tsDMARD: zielgerichtetes synthetisches DMARD

Quelle: (5)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B.

IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Berechnung des Jahresverbrauchs aller in Tabelle 3-18 aufgeführten Arzneimittel erfolgte unter Berücksichtigung der jeweiligen Fachinformation. Für den Jahresverbrauch pro Patient wurde die Anzahl der Behandlungstage pro Patient pro Jahr mit dem Verbrauch pro Gabe multipliziert. Da der Verbrauch bei manchen Arzneimitteln mit einer Spanne angegeben ist, ergibt sich somit auch in manchen Fällen eine Spanne für den Jahresdurchschnittsverbrauch.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro**
Zu bewertendes Arzneimittel		
Upadacitinib (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	Upadacitinib: 4.088,49[a] € (90 Retardtabletten, PZN 15620369)	3.856,50 € [1,77[c]] [230,22[d]]
	Methotrexat 33,42[b] € (7,5 mg, 30 Filmtabletten, N3, PZN 7211102)	31,65 € [1,77[c]]
	41,29[b] € (10 mg, 30 Filmtabletten, N3, PZN 7211125)	39,52 € [1,77[c]]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro**
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Methotrexat Tabletten	33,42[b] € (7,5 mg, 30 Filmtabletten, N3, PZN 7211102) 41,29[b] € (10 mg, 30 Filmtabletten, N3, PZN 7211125)	31,65 € [1,77[c]] 39,52 € [1,77[c]]
Methotrexat Spritzen	162,26[b] € (7,5 mg [25 mg/ml] 12 Fertigspritzen, N3, PZN 9221398) 270,37[b] € (20 mg [50 mg/ml] Inj.-Lsg.i.e.Fertigspr. 12 Fertigspritzen, N3, PZN 1178154)	160,49 € [1,77[c]] 268,60 € [1,77[c]]
Leflunomid (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	<u>Leflunomid:</u> 186,38[b] € (10 mg, 100 Filmtabletten, N3, PZN 6572341) 307,79[b] € (20 mg 100 Filmtabletten, N3, PZN 6572370) <u>Methotrexat:</u> 33,42[b] € (7,5 mg, 30 Filmtabletten, N3, PZN 7211102) 41,29[b] € (10 mg, 30 Filmtabletten, N3, PZN 7211125)	 184,61 € [1,77[c]] 306,02 € [1,77[c]] 31,65 € [1,77[c]] 39,52 € [1,77[c]]
Hydroxychloroquinsulfat	31,56[b] € (200 mg, 100 Filmtabletten, N3, PZN 4596863)	28,16 € [1,77[c]] [1,63[d]]
Sulfasalazin	98,52[b] € (500 mg, 400 Tabletten magensaftresistent, N3, PZN 4947699)	89,83 € [1,77[c]] [6,92[d]]
Triple-Kombination MTX, Hydroxychloroquinsulfat und Sulfasalazin	<u>Methotrexat:</u> 33,42[b] € (7,5 mg, 30 Filmtabletten, N3, PZN 7211102) 41,29[b] € (10 mg, 30 Filmtabletten, N3, PZN 7211125) <u>Hydroxychloroquinsulfat:</u> 31,56[b] € (200 mg, 100 Filmtabletten, N3, PZN 4596863)	 31,65 € [1,77[c]] 39,52 € [1,77[c]] 28,16 € [1,77[c]] [1,63[d]]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro**
	Sulfasalazin 98,52[b] € (500 mg, 400 Tabletten magensaftresistent, N3, PZN 4947699)	89,83 € [1,77[c]] [6,92[d]]
Adalimumab (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	Adalimumab: 2.805,00 € (40 mg/0,8 ml Inj.-Lösung i.e.Fertigspritze, 6 Stk., N3, PZN 14156013) Methotrexat: 33,42[b] € (7,5 mg, 30 Filmtabletten, N3, PZN 7211102) 41,29[b] € (10 mg, 30 Filmtabletten, N3, PZN 7211125) 162,26[b] € (7,5 mg [25 mg/ml] 12 Fertigspritzen, N3 PZN 9221398) 270,37[b] € (20 mg [50 mg/ml] Inj.-Lsg.i.e.Fertigspr. 12 Fertigspritzen, N3, PZN 1178154)	2.646,31 € [1,77[c]] [156,92[d]] 31,65 € [1,77[c]] 39,52 € [1,77[c]] 160,49 € [1,77[c]] 268,60 € [1,77[c]]
Baricitinib (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	Baricitinib 4.235,77 € (4 mg, 98 Filmtabletten, N3, PZN 12652943) Methotrexat: 33,42[b] € (7,5 mg, 30 Filmtabletten, N3, PZN 7211102) 41,29[b] € (10 mg, 30 Filmtabletten, N3, PZN 7211125)	3995,37 € [1,77[c]] [238,63[d]] 31,65 € [1,77[c]] 39,52 € [1,77[c]]
Certolizumab Pegol (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	Certolizumab Pegol 4.761,92 € (200 mg, Injektionslösung in einer Fertigspritze, 6 Stk., N2, PZN 1751978) Methotrexat: 33,42[b] € (7,5 mg, 30 Filmtabletten, N3 PZN 7211102) 41,29[b] € (10 mg, 30 Filmtabletten, N3, PZN 7211125) 162,26[b] € (7,5 mg [25 mg/ml] 12 Fertigspritzen, N3 PZN 9221398)	4.491,47 € [1,77[c]] [268,68[d]] 31,65 € [1,77[c]] 39,52 € [1,77[c]] 160,49 € [1,77[c]]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro**
	270,37[b] € (20 mg [50 mg/ml] Inj.-Lsg.i.e.Fertigspr. 12 Fertigspritzen, N3, PZN 1178154)	268,60 € [1,77[c]]
Etanercept (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	<u>Etanercept</u> 4.231,35[b] € (50 mg Fertigspritze mit Injektionslsg. 12 Stk., N3, PZN 11558047) <u>Methotrexat:</u> 33,42[b] € (7,5 mg, 30 Filmtabletten, N3, PZN 7211102) 41,29[b] € (10 mg, 30 Filmtabletten, N3, PZN 7211125) 162,26[b] € (7,5 mg [25 mg/ml] 12 Fertigspritzen, N3, PZN 9221398) 270,37[b] € (20 mg [50 mg/ml] Inj.-Lsg.i.e.Fertigspr. 12 Fertigspritzen, N3, PZN 1178154)	4.229,58 € [1,77[c]] 31,65 € [1,77[c]] 39,52 € [1,77[c]] 160,49 € [1,77[c]] 268,60 € [1,77[c]]
Sarilumab (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	<u>Sarilumab</u> 4.216,07 € (200 mg, Injektionslösung in einer Fertigspritze, N3, 6 Stk., PZN 12727196) <u>Methotrexat:</u> 33,42[b] € (7,5 mg, 30 Filmtabletten, N3, PZN 7211102) 41,29[b] € (10 mg, 30 Filmtabletten, N3, PZN 7211125) 162,26[b] € (7,5 mg [25 mg/ml] 12 Fertigspritzen, N3 PZN 9221398) 270,37[b] € (20 mg [50 mg/ml] Inj.-Lsg.i.e.Fertigspr. 12 Fertigspritzen, N3, PZN 1178154)	3.976,79 € [1,77[c]] [237,51[d]] 31,65 € [1,77[c]] 39,52 € [1,77[c]] 160,49 € [1,77[c]] 268,60 € [1,77[c]]
Tocilizumab (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	<u>Tocilizumab:</u> 5.403,50 € (162 mg, Injektionslösung in einer Fertigspritze, N3, 12 Stk., PZN 10056757)	5.096,41 € [1,77[c]] [305,32[d]]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro**
	Methotrexat: 33,42[b] € (7,5 mg, 30 Filmtabletten, N3, PZN 7211102) 41,29[b] € (10 mg, 30 Filmtabletten, N3, PZN 7211125) 162,26[b] € (7,5 mg [25 mg/ml] 12 Fertigspritzen, N3, PZN 9221398) 270,37[b] € (20 mg [50 mg/ml] Inj.-Lsg.i.e.Fertigspr. 12 Fertigspritzen, N3, PZN 1178154)	 31,65 € [1,77[c]] 39,52 € [1,77[c]] 160,49 € [1,77[c]] 268,60 € [1,77[c]]
Tofacitinib (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	Tofacitinib 3.449,32 € (5 mg, 182 Filmtabletten, N3, PZN 13577882) Methotrexat: 33,42[b] € (7,5 mg, 30 Filmtabletten, N3, PZN 7211102) 41,29[b] € (10 mg, 30 Filmtabletten, N3, PZN 7211125)	 3.447,55 € [1,77[c]] 31,65 € [1,77[c]] 39,52 € [1,77[c]]
Abatacept in Kombination mit MTX	Abatacept: 4.559,50 € (125 mg, Inj.-Lsg.i.e.Fertigspr, N3, 12 Stk., PZN 9780399) Methotrexat: 33,42[b] € (7,5 mg, 30 Filmtabletten, N3, PZN 7211102) 41,29[b] € (10 mg, 30 Filmtabletten, N3, PZN 7211125) 162,26[b] € (7,5 mg [25 mg/ml] 12 Fertigspritzen, N3, PZN 9221398) 270,37[b] € (20 mg [50 mg/ml] Inj.-Lsg.i.e.Fertigspr. 12 Fertigspritzen, N3, PZN 1178154)	 4.300,61 € [1,77[c]] [257,12[d]] 31,65 € [1,77[c]] 39,52 € [1,77[c]] 160,49 € [1,77[c]] 268,60 € [1,77[c]]
Golimumab in Kombination mit MTX	Golimumab: 5.483,70 € (50 mg, Inj.-Lsg.i.e.Fertigspr, 3 Stk., N2, PZN 3297733)	 5.172,03 € [1,77[c]] [309,90[d]]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro**
	Methotrexat: 33,42[b] € (7,5 mg, 30 Filmtabletten, N3, PZN 7211102) 41,29[b] € (10 mg, 30 Filmtabletten, N3, PZN 7211125) 162,26[b] € (7,5 mg [25 mg/ml] 12 Fertigspritzen, N3 PZN 9221398) 270,37[b] € (20 mg [50 mg/ml] Inj.-Lsg.i.e.Fertigspr. 12 Fertigspritzen, N3, PZN 1178154)	 31,65 € [1,77[c]] 39,52 € [1,77[c]] 160,49 € [1,77[c]] 268,60 € [1,77[c]]
Rituximab in Kombination mit MTX	Rituximab: 1.777,00 € (500 mg, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, N3, PZN 12728936) Methotrexat: 33,42[b] € (7,5 mg, 30 Filmtabletten, N3, PZN 7211102) 41,29[b] € (10 mg, 30 Filmtabletten, N3, PZN 7211125) 162,26[b] € (7,5 mg [25 mg/ml] 12 Fertigspritzen, N3 PZN 9221398) 270,37[b] € (20 mg [50 mg/ml] Inj.-Lsg.i.e.Fertigspr. 12 Fertigspritzen, N3, PZN 1178154)	 1.677,02 € [1,77[c]] [98,21[d]] 31,65 € [1,77[c]] 39,52‘ € [1,77[c]] 160,49 € [1,77[c]] 268,60 € [1,77[c]]

a: Für Upadacitinib unter Berücksichtigung der Verordnung zur Änderung der ApBetrO und AMPreisV vom 9.10.2019

b: Festbetrag

c: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V

d: Herstellerrabatt nach § 130a SGB V

AMPreisV: Arzneimitteplreisverordnung; ApBetrO: Apothekenbetriebsordnung; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; Inj.-Lsg.i.e.Fertigspr: Injektionslösung in einer Fertigspritze; MTX: Methotrexat; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch

Quelle: (5)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zuzahlungen der Patienten werden bei der Ermittlung der GKV-Kosten entsprechend dem Methodenpapier des IQWiGs (20) und der Verfahrensordnung des G-BA (21) im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V nicht berücksichtigt.

Die Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie die Preise und Abschläge des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVTs wurden der Lauer-Taxe online (www.lauer-fischer.de) mit Stand vom 01.11.2019 entnommen.

Die angegebenen Kosten wurden unter Abzug der anfallenden, gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt nach § 130 SGB V in Höhe von 1,77 EUR, Herstellerabschlag von 7 % nach § 130a Abs. 1 SGB V, Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V und Herstellerabschlag von bis zu 10 % nach § 130a Abs. 3b SGB V) berechnet.

Das jeweils wirtschaftlichste Produkt und die zutreffende Packungsgröße werden in Tabelle 3-19 berichtet.

Die Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße wird im Folgenden näher erläutert.

Upadacitinib

Upadacitinib Tabletten sind in der Wirkstärke 15 mg in unterschiedlichen Packungsgrößen (30 und 90 Stück) verfügbar. Im Sinne einer wirtschaftlichen Verordnungsweise erfolgt die Dosierung mit einer Tablette zu 15 mg.

Tabelle 3-20: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Upadacitinib

Bezeichnung der Therapie	**Kosten pro Packung in € (Apothekenabgabepreis)**	**Kosten für die GKV nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in €**	**Kosten pro Tablette in €**
RINVOQ 15 mg Retardtablette, 30 Stk. PZN 15620317	1.494,10[a] €	1.410,22 [1,77[b]] [82,11[c]]	47,01 €
RINVOQ **15 mg Retardtablette, 90 Stk.** **PZN 15620369**	**4.088,49[a] €**	**3.856,50 €** **[1,77[b]] [230,22[c]]**	**42,85 €**

a: Für Upadacitinib unter Berücksichtigung der Verordnung zur Änderung der ApBetrO und AMPreisV vom 9.10.2019

b: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V

c: Herstellerrabatt nach § 130a SGB V

AMPreisV: Arzneimitteplreisverordnung; ApBetrO: Apothekenbetriebsordnung; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer, SGB: Sozialgesetzbuch, Stk.: Stück

Quelle: (5)

Methotrexat Tabletten

Methotrexat Tabletten sind in unterschiedlichen Wirkstärken (7,5 und 10 mg) und jeweils unterschiedlichen Packungsgrößen (10 bis 30 Stück) verfügbar. Im Sinne einer wirtschaftlichen Verordnungsweise erfolgt die minimale Dosierung mit einer Tablette zu 7,5 mg und die maximale Dosierung mit zwei Tabletten zu 10 mg.

Tabelle 3-21: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Methotrexat Tabletten

Bezeichnung der Therapie	**Kosten pro Packung in €** **(Festbetrag)**	**Kosten für die GKV nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in €**	**Kosten pro Tablette in €**
METEX **7,5 mg Tabletten, 30 Stk.,** **PZN 7211102**	**33,42 €**	**31,65 €** [1,77[a]]	**1,06 €**
METEX 7,5 mg Tabletten, 24 Stk., PZN 5850016	28,68 €	26,91 € [1,77[a]]	1,12 €
METEX 7,5 mg Tabletten, 12 Stk., PZN 5749990	19,30 €	17,53 € [1,77[a]]	1,46 €
LANTAREL 7,5 mg Tabletten, 10 Stk., PZN 4246979	17,71 €	15,94 € [1,77[a]]	1,59 €
METEX **10 mg Tabletten, 30 Stk.,** **PZN 7211125**	**41,29 €**	**39,52 €** [1,77[a]]	**1,32 €**
METEX 10 mg Tabletten, 24 Stk., PZN 5850074	34,83 €	33,06 € [1,77[a]]	1,38 €
METEX 10 mg Tabletten, 12 Stk., PZN 5850051	22,21 €	20,44 € [1,77[a]]	1,70 €
METEX 10 mg Tabletten, 10 Stk., PZN 2034204	20,23 €	18,05 € [1,77[a]] [0,41[b]]	1,81 €

a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V
b: Herstellerrabatt nach § 130a SGB V
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer, SGB: Sozialgesetzbuch, Stk.: Stück
Quelle: (5)

Methotrexat Spritzen

Methotrexat Spritzen sind in unterschiedlichen Wirkstärken (7,5 bis 20 mg) und jeweils unterschiedlichen Packungsgrößen (1 bis 12 Stück) verfügbar. Im Sinne einer wirtschaftlichen Verordnungsweise erfolgt die minimale Dosierung mit einer Spritze zu 7,5 mg und die maximale Dosierung mit einer Spritze zu 20 mg.

Tabelle 3-22: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Methotrexat Spritzen

Bezeichnung der Therapie	**Kosten pro Packung in €** **(Festbetrag)**	**Kosten für die GKV nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in €**	**Kosten pro Spritze in €**
LANTAREL FS 7,5 mg 25 mg/ml Fertigspritzen, 12 Stk., PZN 9221398	**162,26 €**	**160,49 €** **[1,77[a]]**	**13,37 €**
METEX FS 7,5 mg 50 mg/ml Inj.-Lsg.i.e.Fertigspr. 10 Stk., PZN 148547	137,06 €	135,29 € [1,77[a]]	13,53 €
MTX HEXAL 25 mg/ml Fertigspritze 7,5 mg, 6 Stk., PZN 9882852	86,66 €	84,89 € [1,77[a]]	14,15 €
MTX Mylan 7,5 mg/ml Inj.Lsg.Fertigspr.7,5 mg, 5 Stk., PZN 12584443	74,04 €	72,27 € [1,77[a]]	14,45 €
MTX HEXAL 25 mg/ml Fertigspritze 7,5 mg, 4 Stk., PZN 9882846	61,45 €	59,68 € [1,77[a]]	14,92 €
MTX Mylan 7,5 mg/ml Inj.Lsg.Fertigspr.7,5 mg, 1 Stk., PZN 12584414	23,61 €	21,84 € [1,77[a]]	21,84 €
METEX FS 20 mg 50 mg/ml Inj.-Lsg.i.e.Fertigspr., 12 Stk., PZN 1178154	**270,37 €**	**268,60 €** **[1,77[a]]**	**22,38 €**
METEX FS 20 mg 50 mg/ml Inj.-Lsg.i.e.Fertigspr., 10 Stk., PZN 149009	227,17 €	225,40 € [1,77[a]]	22,54 €
METEX FS 20 mg 50 mg/ml Inj.-Lsg.i.e.Fertigspr., 6 Stk., PZN 1178148	140,73 €	138,96 € [1,77[a]]	23,16 €
MTX HEXAL 20 mg/ml Fertigspritze 20 mg, 5 Stk., PZN 9218812	119,12 €	117,35 € [1,77[a]]	23,47 €
MTX HEXAL 25 mg/ml Fertigspritze 20 mg, 4 Stk., PZN 9882964	97,51 €	95,74 € [1,77[a]]	23,94 €
METEX FS 20 mg 50 mg/ml Inj.-Lsg.i.e.Fertigspr., 1 Stk.,	32,63 €	30,86 €	30,86 €

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung in € (Festbetrag)	Kosten für die GKV nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in €	Kosten pro Spritze in €
PZN 1178125		[1,77[a]]	
a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V GKV: gesetzliche Krankenversicherung; Inj.-Lsg.i.e.Fertigspr: Injektionslösung in einer Fertigspritze; MTX: Methotrexat; PZN: Pharmazentralnummer, SGB: Sozialgesetzbuch, Stk.: Stück Quelle: (5)			

Leflunomid

Leflunomid Tabletten sind in unterschiedlichen Wirkstärken (10 und 20 mg) und jeweils unterschiedlichen Packungsgrößen (15 bis 100 Stück) verfügbar. Im Sinne einer wirtschaftlichen Verordnungsweise erfolgt die minimale Dosierung mit einer Tablette zu 10 mg und die maximale Dosierung mit zwei Tabletten zu 20 mg.

Tabelle 3-23: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Leflunomid

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung in € (Festbetrag)	Kosten für die GKV nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in €	Kosten pro Tablette in €
LEFLUNOMID STADA 10 mg Filmtabletten, 100 Stk., PZN 6572341	**186,38 €**	**184,61 €** [1,77[a]]	**1,85 €**
LEFLON 10 mg Filmtabletten, 90 Stk., PZN 11566503	168,35 €	166,58 € [1,77[a]]	1,85 €
LEFLON 10 mg Filmtabletten, 60 Stk., PZN 11566495	114,64 €	112,87 € [1,77[a]]	1,88 €
LEFLUNOMID STADA 10 mg Filmtabletten, 30 Stk., PZN 6572312	61,76 €	59,99 € [1,77[a]]	2,00 €
LEFLUNOMID STADA 20 mg Filmtabletten, 100 Stk., PZN 6572370	**307,79 €**	**306,02 € [1,77[a]]**	**3,06 €**
LEFLON 20 mg Filmtabletten, 90 Stk., PZN 11566466	277,28 €	275,51 € [1,77[a]]	3,06 €
LEFLON 20 mg Filmtabletten, 60 Stk., PZN 11566443	186,40 €	184,63 € [1,77[a]]	3,08 €

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung in € (Festbetrag)	Kosten für die GKV nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in €	Kosten pro Tablette in €
LEFLUNOMID STADA 20 mg Filmtabletten, 30 Stk., PZN 6572358	96,91 €	95,14 € [1,77[a]]	3,17 €
LEFLUNOMID HEXAL 20 mg Filmtabletten, 15 Stk., PZN 7391328	53,07 €	51,30 € [1,77[a]]	3,42 €
a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer, SGB: Sozialgesetzbuch; Stk.: Stück Quelle: (5)			

Hydroxychloroquinsulfat

Hydroxychloroquinsulfat Tabletten sind in der Wirkstärke 200 mg in unterschiedlichen Packungsgrößen (30 und 100 Stück) verfügbar. Im Sinne einer wirtschaftlichen Verordnungsweise erfolgt die minimale Dosierung mit einer Tabletten zu 200 mg und die maximale Dosierung mit zwei Tabletten zu 200 mg.

Tabelle 3-24: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Hydroxychloroquinsulfat

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung in € (Festbetrag)	Kosten für die GKV nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in €	Kosten pro Tablette in €
QUENSYL 200 mg Filmtabletten, 100 Stk., PZN 4596863	**31,56 €**	**28,16 € [1,77 €[a]] [1,63 €[b]]**	**0,28 €**
HYDROXYCHLOROQUIN axcount 200 mg Filmtabletten, 30 Stk., PZN 14274310	17,90 €	15,58 € [1,77[a]] [0,55[b]]	0,52 €
a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V b: Herstellerrabatt nach § 130a SGB V GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer, SGB: Sozialgesetzbuch; Stk.: Stück Quelle: (5)			

Sulfasalazin

Sulfasalazin Tabletten sind in der Wirkstärke 500 mg in unterschiedlichen Packungsgrößen (100 bis 400 Stück) verfügbar. Im Sinne einer wirtschaftlichen Verordnungsweise erfolgt die minimale Dosierung mit vier Tabletten zu 500 mg und die maximale Dosierung mit sechs Tabletten zu 500 mg.

Tabelle 3-25: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Sulfasalazin

Bezeichnung der Therapie	**Kosten pro Packung in €** **(Festbetrag)**	**Kosten für die GKV nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in €**	**Kosten pro Tablette in €**
COLO-PLEON **500 mg magensaftresistente Tabletten, 400 Stk.,** **PZN 4947699**	**98,52 €**	**89,83 €** **[1,77[a]] [6,92[b]]**	**0,22 €**
AZULFIDINE 500 mg magensaftresistente Filmtabletten, 300 Stk., PZN 1251483	77,90 €	70,84 € [1,77[a]] [5,29[b]]	0,24 €
COLO-PLEON 500 mg magensaftresistente Tabletten, 120 Stk., PZN 4947682	39,16 €	35,16 € [1,77[a]] [2,23[b]]	0,29 €
SULFASALAZIN medac 500 mg magensaftresistente Filmtabletten 100 Stk., PZN 3440975	34,74 €	32,97 € [1,77[a]]	0,33 €
a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V b: Herstellerrabatt nach § 130a SGB V GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer, SGB: Sozialgesetzbuch; Stk.: Stück Quelle: (5)			

Adalimumab

Adalimumab ist in den Wirkstärken 20 mg, 40 mg und 80 mg erhältlich. Die Dosierungen existieren in unterschiedlichen Packungsgrößen von ein, zwei, drei und sechs Fertigspritzen bzw. –pens Fertigspritzen und -pens sind zum gleichen Preis verfügbar. Hier werden exemplarisch nur die Kosten der Fertigspritzen dargestellt. Im Sinne einer wirtschaftlichen Verordnungsweise erfolgt die Dosierung mit einer Fertigspritze zu 40 mg.

Tabelle 3-26: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Adalimumab

Bezeichnung der Therapie	**Kosten pro Packung in €** **(Apotheken-abgabepreis)**	**Kosten für die GKV nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in €**	**Kosten pro Fertigspritze bzw. –pen in €**
HULIO 40 mg/0,8 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, 6 Stk., PZN 14338642	3.354,43 €	3.164,36 € [1,77[a]] [188,30[b]]	527,39 €
HYRIMOZ	3.354,43 €	3.164,36 €	527,39 €

Bezeichnung der Therapie	**Kosten pro Packung in €** **(Apotheken-abgabepreis)**	**Kosten für die GKV nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in €**	**Kosten pro Fertigspritze bzw. –pen in €**
40 mg/0,8 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, 6 Stk., PZN 13974784		[1,77[a]] [188,30[b]]	
IMRALDI **40 mg/0,8 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, 6 Stk.,** **PZN 14156013**	**2.805,00 €**	**2.646,31 €** **[1,77[a]] [156,92[b]]**	**441,05 €**
AMGEVITA 40 mg/0,8 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. 6 Stk., PZN 14269088	3.354,43 €	3.164,36 € [1,77[a]] [188,30[b]]	527,39 €
IDACIO 40 mg/0,8 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. 6 Stk., PZN 15434514	3.354,43 €	3.164,36 € [1,77[a]] [188,30[b]]	527,39 €
HULIO 40 mg/0,8 Injektionslösung in einer Fertigspritze, 2 Stk., PZN 14338613	1.144,64 €	1.080,10 € [1,77[a]] [62,77[b]]	540,05 €
HYRIMOZ 40 mg/0,8 Injektionslösung in einer Fertigspritze, 2 Stk., PZN 13974778	1.144,64 €	1.080,10 € [1,77[a]] [62,77[b]]	540,05 €
IMRALDI 40 mg/0,8 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, 2 Stk., PZN 14155982	955,72 €	901,64 € [1,77[a]] [52,31[b]]	450,82 €
AMGEVITA 40 mg/0,8 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, 2 Stk., PZN 14269065	1.144,64 €	1.080,10 € [1,77[a]] [62,77[b]]	540,05 €
IDACIO 40 mg/0,8 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. 2 Stk., PZN 15396239	1.144,64 €	1.080,10 € [1,77[a]] [62,77[b]]	540,05 €
HUMIRA 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, 6 Stk., PZN 11515256	5.324,49 €	5.021,91 € [1,77[a]] [300,81[b]]	836,99 €]
HUMIRA 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer	1.911,47 €	1.803,81 € [1,77[a]] [105,89[b]]	901,91 €

Bezeichnung der Therapie	**Kosten pro Packung in €** **(Apotheken-abgabepreis)**	**Kosten für die GKV nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in €**	**Kosten pro Fertigspritze bzw. –pen in €**
Fertigspritze, 2 Stk., PZN 11515233			
HUMIRA 80 mg/0,8 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, 1 Stk., PZN 13198570	1.911,47 €	1.803,81 € [1,77[a]] [105,89[b]]	1.803,81 €
a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V b: Herstellerrabatt nach § 130a SGB V GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer, SGB: Sozialgesetzbuch; Stk.: Stück Quelle: (5)			

Baricitinib

Baricitinib Filmtabletten sind in der Wirkstärke 4 mg in Packungsgrößen zu 28 und 98 Stück verfügbar. Im Sinne einer wirtschaftlichen Verordnungsweise erfolgt die Dosierung mit einer Filmtablette zu 4 mg.

Tabelle 3-27: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Baricitinib

Bezeichnung der Therapie	**Kosten pro Packung in € (Apotheken-abgabepreis)**	**Kosten für die GKV nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in €**	**Kosten pro Tablette in €**
OLUMIANT 4 mg Filmtabletten, 28 St., PZN 12652920	1.242,43 €	1.172,48 € [1,77[a]] [68,18[b]]	41,87 €
OLUMIANT **4 mg Filmtabletten, 98 Stk.,** **PZN 12652943**	**4.235,77 €**	**3.995,37 €** **[1,77[a]] [238,63[b]]**	**40,77 €**
a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V b: Herstellerrabatt nach § 130a SGB V GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer, SGB: Sozialgesetzbuch; Stk.: Stück Quelle: (5)			

Certolizumab Pegol

Certolizumab Pegol ist in der Wirkstärke 200 mg, in unterschiedlichen Packungsgrößen von zwei und sechs Fertigspritzen bzw. -pens erhältlich. Fertigspritzen und -pens sind zum gleichen Preis verfügbar. Hier werden exemplarisch nur die Kosten der Fertigspritzen dargestellt. Im

Sinne einer wirtschaftlichen Verordnungsweise erfolgt die Dosierung mit einer Fertigspritze zu 200 mg.

Tabelle 3-28: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Certolizumab Pegol

Bezeichnung der Therapie	**Kosten pro Packung in € (Apotheken-abgabepreis)**	**Kosten für die GKV nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in €**	**Kosten pro Fertigspritze bzw. –pen in €**
CIMZIA 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze 2 Stk., PZN 1751636	1.625,50 €	1.534,17 € [1,77[a]] [89,56[b]]	767,09 €
CIMZIA **200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, 6 Stk.,** **PZN 1751978**	**4.761,92 €**	**4.491,47 €** **[1,77[a]] [268,68[b]]**	**748,58 €**
a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V b: Herstellerrabatt nach § 130a SGB V GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer, SGB: Sozialgesetzbuch; Stk.: Stück Quelle: (5)			

Etanercept

Etanercept ist in der Wirkstärke 50 mg, in unterschiedlichen Packungsgrößen von vier und zwölf Fertigspritzen bzw. -pens erhältlich. Fertigspritzen und -pens sind zum gleichen Preis verfügbar. Hier werden exemplarisch nur die Kosten der Fertigpens dargestellt. Im Sinne einer wirtschaftlichen Verordnungsweise erfolgt die Dosierung mit einem Fertigpen zu 50 mg.

Tabelle 3-29: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Etanercept

Bezeichnung der Therapie	**Kosten pro Packung in € (Festbetrag)**	**Kosten für die GKV nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in €**	**Kosten pro Fertigspritze bzw. –pen in €**
BENEPALI **50 mg Fertigspritze mit Injektionslsg., 12 Stk.,** **PZN 11558047**	**4.231,35 €**	**4.229,58 €** **[1,77[a]]**	**352,47 €**
BENEPALI 50 mg Fertigspritze mit Injektionslsg., 4 Stk., PZN 11558030	1.427,74 €	1.425,97 € [1,77[a]]	356,49 €
a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer, SGB: Sozialgesetzbuch; Stk.: Stück Quelle: (5)			

Sarilumab

Sarilumab ist in der Wirkstärke 200 mg, in unterschiedlichen Packungsgrößen von zwei und sechs Fertigspritzen bzw. -pens erhältlich. Fertigspritzen und -pens sind zum gleichen Preis verfügbar. Hier werden exemplarisch nur die Kosten der Fertigspritzen dargestellt. Im Sinne einer wirtschaftlichen Verordnungsweise erfolgt die Dosierung mit einer Fertigspritze zu 200 mg.

Tabelle 3-30: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Sarilumab

Bezeichnung der Therapie	**Kosten pro Packung in € (Apotheken-abgabepreis)**	**Kosten für die GKV nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in €**	**Kosten pro Fertigspritze bzw. -pen in €**
KEVZARA 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, 2 Stk., PZN 12727173	1.440,91 €	1.359,97 € [1,77[a]] [79,17[b]]	679,99 €
KEVZARA **200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, 6 Stk.,** **PZN 12727196**	**4.216,07 €**	**3.976,79 €** **[1,77[a]] [237,51[b]]**	**662,80 €**
a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V b: Herstellerrabatt nach § 130a SGB V GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer, SGB: Sozialgesetzbuch; Stk.: Stück Quelle: (5)			

Tocilizumab

Tocilizumab ist in der Wirkstärke 162 mg, in unterschiedlichen Packungsgrößen von zwei und sechs Fertigspritzen bzw. -pens erhältlich. Fertigspritzen und -pens sind zum gleichen Preis verfügbar. Hier werden exemplarisch nur die Kosten der Fertigspritzen dargestellt. Im Sinne einer wirtschaftlichen Verordnungsweise erfolgt die Dosierung mit einer Fertigspritze zu 162 mg.

Tabelle 3-31: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Tocilizumab

Bezeichnung der Therapie	**Kosten pro Packung in € (Apotheken-abgabepreis)**	**Kosten für die GKV nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in €**	**Kosten pro Fertigspritze bzw. -pen in €**
ROACTEMRA **162 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, 12 Stk.,** **PZN 10056757**	**5.403,50 €**	**5.096,41 €** **[1,77[a]] [305,32[b]]**	**424,70 €**

ROACTEMRA 162 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, 4 Stk., PZN 2597692	1.839,38 €	1.735,84 € [1,77[a]] [101,77[b]]	433,96 €
a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V b: Herstellerrabatt nach § 130a SGB V GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer, SGB: Sozialgesetzbuch; Stk.: Stück Quelle: (5)			

Tofacitinib

Tofacitinib Filmtabletten sind in der Wirkstärke 5 mg in Packungsgrößen zu 56 und 182 Stück verfügbar. Im Sinne einer wirtschaftlichen Verordnungsweise erfolgt die Dosierung mit zwei Tabletten zu 5 mg.

Tabelle 3-32: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Tofacitinib

Bezeichnung der Therapie	**Kosten pro Packung in € (Apotheken-abgabepreis)**	**Kosten für die GKV nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in €**	**Kosten pro Tablette in €[c]**
XELJANZ 5 mg Filmtabletten, 56 Stk., PZN 7211533	1.087,55 €	1.085,78 € [1,77[a]]	19,39 €
XELJANZ **5 mg Filmtabletten., 182 Stk.,** **PZN 13577882**	**3.449,32 €**	**3.447,55 €** **[1,77[a]]**	**18,94 €**
a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer, SGB: Sozialgesetzbuch; Stk.: Stück Quelle: (5)			

Abatacept

Abatacept ist in der Wirkstärke 125 mg, in unterschiedlichen Packungsgrößen von vier und zwölf Fertigspritzen bzw. -pens erhältlich. Fertigspritzen und -pens sind zum gleichen Preis verfügbar. Hier werden exemplarisch nur die Kosten der Fertigspritzen dargestellt. Im Sinne einer wirtschaftlichen Verordnungsweise erfolgt die Dosierung mit einer Fertigspritze zu 125 mg.

Tabelle 3-33: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Abatacept

Bezeichnung der Therapie	**Kosten pro Packung in € (Apotheken-abgabepreis)**	**Kosten für die GKV nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in €**	**Kosten pro Fertigspritze bzw. -pen in €c**

ORENCIA 125 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, 4 Stk., PZN 9780382	1.558,04 €	1.470,56 € [1,77[a]] [85,71[b]]	367,64 €
ORENCIA **125 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, 12 Stk.,** **PZN 9780399**	**4.559,50 €**	**4.300,61 €** **[1,77[a]] [257,12[b]]**	**358,38 €**
a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V b: Herstellerrabatt nach § 130a SGB V GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer, SGB: Sozialgesetzbuch; Stk.: Stück Quelle: (5)			

Golimumab

Golimumab ist in der Wirkstärke 50 mg, in unterschiedlichen Packungsgrößen von ein und drei Fertigspritzen bzw. -pens erhältlich. Fertigspritzen und -pens sind zum gleichen Preis verfügbar. Hier werden exemplarisch nur die Kosten der Fertigspritzen dargestellt. Im Sinne einer wirtschaftlichen Verordnungsweise erfolgt die Dosierung mit einer Fertigspritze zu 50 mg.

Tabelle 3-34: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Golimumab

Bezeichnung der Therapie	**Kosten pro Packung in € (Apotheken-abgabepreis)**	**Kosten für die GKV nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in €**	**Kosten pro Fertigspritze bzw. -pen in €c**
SIMPONI 50 mg Injektionslösung i.e.Fertigspritze, 1 Stk., PZN 3297727	2.016,86 €	1.903,18 € [1,77[a]] [111,91[b]]	1.903,18 €
SIMPONI **50 mg Injektionslösung i.e.Fertigspritze, 3 Stk.,** **PZN 3297733**	**5.483,70 €**	**5.172,03 €** **[1,77[a]] [309,90[b]]**	**1.724,01 €**
a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V b: Herstellerrabatt nach § 130a SGB V GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer, SGB: Sozialgesetzbuch; Stk.: Stück Quelle: (5)			

Rituximab

Rituximab Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist in der Wirkstärke 500 mg, in unterschiedlichen Packungsgrößen von ein und zwei Packungen erhältlich. Im Sinne einer wirtschaftlichen Verordnungsweise erfolgt die Dosierung mit zwei Packungen zu je 500 mg.

Tabelle 3-35: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Rituximab

Bezeichnung der Therapie	**Kosten pro Packung in € (Apotheken-abgabepreis)**	**Kosten für die GKV nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in €**	**Kosten pro Fertigspritze bzw. -pen in €c**
RIXATHON 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 2 Stk., PZN 11874570	3.639,19 €	3.432,86 € [1,77[a]] [204,56[b]]	1.716,43 €
TRUXIMA **500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Stk.,** **PZN 12728936**	**1.777,00 €**	**1.677,02 €** **[1,77[a]] [98,21[b]]**	**1.677,02 €**
a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V b: Herstellerrabatt nach § 130a SGB V GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer, SGB: Sozialgesetzbuch; Stk.: Stück Quelle: (5)			

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-36 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-36: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Upadacitinib (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	Zielpopulation (Populationen A-C)	GOP 32670 quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon-gamma Freisetzung	1 x vor Therapie-beginn	1
		GOP 34241 Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane	1 x vor Therapie-beginn	1
		GOP 32781 Nachweis von HBs-Antigen	1 x vor Therapie-beginn	1
		GOP 32614 HBc-Antikörper	1 x vor Therapie-beginn	1
		GOP 32617 HBs-Antikörper	1 x vor Therapie-beginn	1
		GOP 32612 Hepatitis-A-Virus-Antikörper	1 x vor Therapie-beginn	1
		GOP 32618 Hepatitis-C-Virus-Antikörper	1 x vor Therapie-beginn	1
		GOP 32823 Hepatitis-B-Virus-DNA quantitativ	1 x vor Therapie-beginn	1
		GOP 32122 vollständiger Blutstatus	1 x alle 3 Monate	4
		GOP 32071 (gamma-GT) GOP 32068 (AP) GOP 32070 (GPT) GOP 32069 (GOT) Kontrolle leberbezogener Enzyme	1 x alle 3 Monate	4
		GOP 32060 Cholesterin (gesamt)	1 x alle 6 Monate	2

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		GOP 32061 HDL-Cholesterin GOP 32062 LDL-Cholesterin		
zusätzlich notwendige GOPs bei MTX-Kombinationstherapie		GOP 32051 Blutbild einschließlich Differentialblutbild und Thrombozyten	1 x alle 3 Monate	4
		GOP 32058 Bilirubin (gesamt)	1 x alle 3 Monate	4
		26 GOPs[a] Messung der Nierenfunktion (Nierenretentionsparameter mit Kreatinin-Clearance)	1 x alle 3 Monate	4
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Methotrexat (Monotherapie)	Population A	GOP 32781 Nachweis von HBs-Antigen	1 x vor Therapie-beginn	1
		GOP 32614 HBc-Antikörper	1 x vor Therapie-beginn	1
		GOP 32617 HBs-Antikörper	1 x vor Therapie-beginn	1
		GOP 32612 Hepatitis-A-Virus-Antikörper	1 x vor Therapie-beginn	1
		GOP 32618 Hepatitis-C-Virus-Antikörper	1 x vor Therapie-beginn	1
		GOP 32823 Hepatitis-B-Virus-DNA, quantitativ	1 x vor Therapie-beginn	1
		GOP 32051 Blutbild einschließlich Differentialblutbild und Thrombozyten	1 x alle 3 Monate	4
		GOP 32068 (AP) GOP 32070 (GPT)	1 x alle 3 Monate	4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr**
		GOP 32069 (GOT) Kontrolle leberbezogener Enzyme		
		26 GOPs[a] Messung der Nierenfunktion (Nierenretentionsparameter mit Kreatinin-Clearance)	1 x alle 3 Monate	4
		GOP 32058 Bilirubin (gesamt)	1 x alle 3 Monate	4
Leflunomid	Population A	GOP 32670 quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon-gamma Freisetzung	1 x vor Therapie-beginn	1
		GOP 34241 Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane	1 x vor Therapie-beginn	1
		GOP 32051 Blutbild einschließlich Differentialblutbild und Thrombozyten	1 x alle 8 Wochen	6,5
		GOP 32070 (GPT) Kontrolle leberbezogener Enzyme	1 x alle 8 Wochen	6,5
zusätzlich notwendige GOPs bei MTX-Kombinationstherapie	Population A	GOP 32781 Nachweis von HBs-Antigen	1 x vor Therapie-beginn	1
		GOP 32614 HBc-Antikörper	1 x vor Therapie-beginn	1
		GOP 32617 HBs-Antikörper	1 x vor Therapie-beginn	1
		GOP 32612 Hepatitis-A-Virus-Antikörper	1 x vor Therapie-beginn	1
		GOP 32618 Hepatitis-C-Virus-Antikörper	1 x vor Therapie-beginn	1
		GOP 32823 Hepatitis-B-Virus-DNA, quantitativ	1 x vor Therapie-beginn	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr**
		26 GOPs[a] Messung der Nierenfunktion (Nierenretentionsparameter mit Kreatinin-Clearance)	1 x alle 3 Monate	4
		GOP 32058 Bilirubin (gesamt)	1 x alle 3 Monate	4
Sulfasalazin	Population A	GOP 32051 Blutbild einschließlich Differentialblutbild und Thrombozyten	1 x alle 3 Monate	4
		GOP 32071 (gamma-GT) GOP 32068 (AP) GOP 32070 (GPT) GOP 32069 (GOT) Kontrolle leberbezogener Enzyme	1 x alle 8 Wochen	6,5
		26 GOPs[a] Messung der Nierenfunktion (Nierenretentionsparameter mit Kreatinin-Clearance)	1 x pro Jahr	1
Hydroxychloroquin	Population A	GOP 32051 Blutbild einschließlich Differentialblutbild und Thrombozyten	1 x alle 2 Monate	6
		GOP 06211 augenärztliche Untersuchung	1 x alle 3 Monate	4
Triple-Kombination	Population A	GOP 32781 Nachweis von HBs-Antigen	1 x vor Therapie-beginn	1
		GOP 32614 HBc-Antikörper	1 x vor Therapie-beginn	1
		GOP 32617 HBs-Antikörper	1 x vor Therapie-beginn	1
		GOP 32612 Hepatitis-A-Virus-Antikörper	1 x vor Therapie-beginn	1
		GOP 32618 Hepatitis-C-Virus-Antikörper	1 x vor Therapie-beginn	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr**
		GOP 32823 Hepatitis-B-Virus-DNA, quantitativ	1 x vor Therapie-beginn	1
		GOP 32051 Blutbild einschließlich Differentialblutbild und Thrombozyten	1 x alle 3 Monate	4
		GOP 32071 (gamma-GT) GOP 32068 (AP) GOP 32070 (GPT) GOP 32069 (GOT) Kontrolle leberbezogener Enzyme	1 x alle 8 Wochen	6,5
		26 GOPs[a] Messung der Nierenfunktion (Nierenretentionsparameter mit Kreatinin-Clearance)	1 x alle 3 Monate	4
		GOP 32058 Bilirubin (gesamt)	1 x alle 3 Monate	4
		GOP 06211 augenärztliche Untersuchung	1 x alle 3 Monate	4
Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Abatacept, Golimumab (jeweils ggf. in Monotherapie oder in Kombination mit MTX unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus)	Population B/C	GOP 01745 Früherkennungsuntersuchung auf Hautkrebs	1 x vor Therapie-beginn	1
		GOP 32670 quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon-gamma Freisetzung	1 x vor Therapie-beginn	1
		GOP 34241 Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane	1 x vor Therapie-beginn	1
		GOP 32781 Nachweis von HBs-Antigen	1 x vor Therapie-beginn	1
		GOP 32614 HBc-Antikörper	1 x vor Therapie-beginn	1
		GOP 32617 HBs-Antikörper	1 x vor Therapie-beginn	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr**
		GOP 32823 Hepatitis-B-Virus-DNA, quantitativ	1 x vor Therapie-beginn	1
zusätzlich notwendige GOPs bei MTX-Kombinationstherapie	Population B/C	GOP 32612 Hepatitis-A-Virus-Antikörper	1 x vor Therapie-beginn	1
		GOP 32618 Hepatitis-C-Virus-Antikörper	1 x vor Therapie-beginn	1
		GOP 32051 Blutbild einschließlich Differentialblutbild und Thrombozyten	1 x alle 3 Monate	4
		GOP 32068 (AP) GOP 32070 (GPT) GOP 32069 (GOT) Kontrolle leberbezogener Enzyme	1 x alle 3 Monate	4
		26 GOPs[a] Messung der Nierenfunktion (Nierenretentionsparameter mit Kreatinin-Clearance)	1 x alle 3 Monate	4
		GOP 32058 Bilirubin (gesamt)	1 x alle 3 Monate	4
Sarilumab (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	Population B/C	GOP 32670 quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon-gamma Freisetzung	1 x vor Therapie-beginn	1
		GOP 34241 Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane	1 x vor Therapie-beginn	1
zusätzlich notwendige GOPs bei MTX-Kombinationstherapie	Population B/C	GOP 32781 Nachweis von HBs-Antigen	1 x vor Therapie-beginn	1
		GOP 32614 HBc-Antikörper	1 x vor Therapie-beginn	1
		GOP 32617 HBs-Antikörper	1 x vor Therapie-beginn	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr**
		GOP 32612 Hepatitis-A-Virus-Antikörper	1 x vor Therapie-beginn	1
		GOP 32618 Hepatitis-C-Virus-Antikörper	1 x vor Therapie-beginn	1
		GOP 32823 Hepatitis-B-Virus-DNA, quantitativ	1 x vor Therapie-beginn	1
		GOP 32051 Blutbild einschließlich Differentialblutbild und Thrombozyten	1 x alle 3 Monate	4
		GOP 32068 (AP) GOP 32070 (GPT) GOP 32069 (GOT) Kontrolle leberbezogener Enzyme	1 x alle 3 Monate	4
		26 GOPs[a] Messung der Nierenfunktion (Nierenretentionsparameter mit Kreatinin-Clearance)	1 x alle 3 Monate	4
		GOP 32058 Bilirubin (gesamt)	1 x alle 3 Monate	4
Tocilizumab	Population B/C	GOP 32670 quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon-gamma Freisetzung	1 x vor Therapie-beginn	1
		GOP 34241 Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane	1 x vor Therapie-beginn	1
		GOP 32051 Blutbild einschließlich Differentialblutbild und Thrombozyten	1 x alle 3 Monate	4
zusätzlich notwendige GOPs bei MTX-Kombinationstherapie	Population B/C	GOP 32781 Nachweis von HBs-Antigen	1 x vor Therapie-beginn	1
		GOP 32614 HBc-Antikörper	1 x vor Therapie-beginn	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		GOP 32617 HBs-Antikörper	1 x vor Therapie-beginn	1
		GOP 32612 Hepatitis-A-Virus-Antikörper	1 x vor Therapie-beginn	1
		GOP 32618 Hepatitis-C-Virus-Antikörper	1 x vor Therapie-beginn	1
		GOP 32823 Hepatitis-B-Virus-DNA, quantitativ	1 x vor Therapie-beginn	1
		GOP 32068 (AP) GOP 32070 (GPT) GOP 32069 (GOT) Kontrolle leberbezogener Enzyme	1 x alle 3 Monate	4
		26 GOPs[a] Messung der Nierenfunktion (Nierenretentionsparameter mit Kreatinin-Clearance)	1 x alle 3 Monate	4
		GOP 32058 Bilirubin (gesamt)	1 x alle 3 Monate	4
Baricitinib (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	Population B/C	GOP 32670 quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon-gamma Freisetzung	1 x vor Therapie-beginn	1
		GOP 34241 Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane	1 x vor Therapie-beginn	1
		GOP 32781 Nachweis von HBs-Antigen	1 x vor Therapie-beginn	1
		GOP 32614 HBc-Antikörper	1 x vor Therapie-beginn	1
		GOP 32617 HBs-Antikörper	1 x vor Therapie-beginn	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr**
		GOP 32612 Hepatitis-A-Virus-Antikörper	1 x vor Therapie-beginn	1
		GOP 32618 Hepatitis-C-Virus-Antikörper	1 x vor Therapie-beginn	1
		GOP 32823 Hepatitis-B-Virus-DNA quantitativ	1 x vor Therapie-beginn	1
		GOP 32122 vollständiger Blutstatus	1 x alle 3 Monate	4
		GOP 32071 (gamma-GT) GOP 32068 (AP) GOP 32070 (GPT) GOP 32069 (GOT) Kontrolle leberbezogener Enzyme	1 x alle 3 Monate	4
		GOP 32060 Cholesterin (gesamt) GOP 32061 HDL-Cholesterin GOP 32062 LDL-Cholesterin	1 x alle 6 Monate	2
zusätzlich notwendige GOPs bei MTX-Kombinationstherapie	Population B/C	GOP 32051 Blutbild einschließlich Differentialblutbild und Thrombozyten	1 x alle 3 Monate	4
		GOP 32058 Bilirubin (gesamt)	1 x alle 3 Monate	4
		26 GOPs[a] Messung der Nierenfunktion (Nierenretentionsparameter mit Kreatinin-Clearance)	1 x alle 3 Monate	4
Tofacitinib in Kombination mit MTX	Population B/C	GOP 32670 quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon-gamma Freisetzung	1 x vor Therapie-beginn	1
		GOP 34241 Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane	1 x vor Therapie-beginn	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr**
		GOP 32781 Nachweis von HBs-Antigen	1 x vor Therapie-beginn	1
		GOP 32614 HBc-Antikörper	1 x vor Therapie-beginn	1
		GOP 32617 HBs-Antikörper	1 x vor Therapie-beginn	1
		GOP 32612 Hepatitis-A-Virus-Antikörper	1 x vor Therapie-beginn	1
		GOP 32618 Hepatitis-C-Virus-Antikörper	1 x vor Therapie-beginn	1
		GOP 32823 Hepatitis-B-Virus-DNA quantitativ	1 x vor Therapie-beginn	1
		GOP 32122 vollständiger Blutstatus	1 x alle 3 Monate	4
		GOP 32071 (gamma-GT) GOP 32068 (AP) GOP 32070 (GPT) GOP 32069 (GOT) Kontrolle leberbezogener Enzyme	1 x alle 3 Monate	4
		GOP 32060 Cholesterin (gesamt) GOP 32061 HDL-Cholesterin GOP 32062 LDL-Cholesterin	1 x alle 6 Monate	2
zusätzlich notwendige GOPs wegen MTX-Kombinationstherapie	Population B/C	GOP 32051 Blutbild einschließlich Differentialblutbild und Thrombozyten	1 x alle 3 Monate	4
		GOP 32058 Bilirubin (gesamt)	1 x alle 3 Monate	4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		26 GOPs[a] Messung der Nierenfunktion (Nierenretentionsparameter mit Kreatinin-Clearance)	1 x alle 3 Monate	4
Rituximab in Kombination mit MTX	Population C	GOP 01510 ambulante Betreuung 2 Stunden	2 x pro Zyklus	2 - 4
		GOP 32781 Nachweis von HBs-Antigen	1 x vor Therapie-beginn	1
		GOP 32614 HBc-Antikörper	1 x vor Therapie-beginn	1
		GOP 32121 mechanisierte Leukozytendifferenzierung bzw. Neutrophilen-Bestimmung	1 x pro Zyklus	1 - 2
		Hilfstaxe: Zubereitung von parenteralen Lösungen	2 x pro Zyklus	2 - 4
zusätzlich notwendige GOPs wegen MTX-Kombinationstherapie	Population C	GOP 32612 Hepatitis-A-Virus-Antikörper	1 x vor Therapie-beginn	1
		GOP 32618 Hepatitis-C-Virus-Antikörper	1 x vor Therapie-beginn	1
		GOP 32617 HBs-Antikörper	1 x vor Therapie-beginn	1
		GOP 32823 Hepatitis-B-Virus-DNA, quantitativ	1 x vor Therapie-beginn	1
		GOP 32051 Blutbild einschließlich Differentialblutbild und Thrombozyten	1 x alle 3 Monate	4
		GOP 32068 (AP) GOP 32070 (GPT) GOP 32069 (GOT) Kontrolle leberbezogener Enzyme	1 x alle 3 Monate	4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		26 GOPs[a] Messung der Nierenfunktion (Nierenretentionsparameter mit Kreatinin-Clearance)	1 x alle 3 Monate	4
		GOP 32058 Bilirubin (gesamt)	1 x alle 3 Monate	4
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. 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. a: Zur Messung der Nierenfunktion (Nierenretentionsparameter mit Kreatinin-Clearance) werden insgesamt 26 GOPs abgerechnet. Diese können im Einzelnen der Tabelle 3-37 entnommen werden. AP: alkalische Phosphatase; bDMARD: biologisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; DNA: Desoxyribonukleinsäure; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transferase; GT: Glutamyl-Transferase; HBc: Hepatitis-B-core; HBs: Hepatitis-B-surface; HBs-Antigen: HBV-Oberflächenantigen; HDL: high density lipoprotein; LDL: low density lipoprotein; MTX: Methotrexat; tsDMARD: zielgerichtetes synthetisches DMARD				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-36 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel entnommen.

Upadacitinib

Vor einer Behandlung mit Upadacitinib muss einmalig abgeklärt werden, ob bei Patienten eine aktive bzw. latente Tuberkulose- und/oder Hepatitis-A/B/C-Virusinfektionen vorliegen. Daher soll zum Nachweis einer aktiven bzw. latenten Tuberkuloseinfektion eine quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens early secreted antigenic target of 6 kDa [ESAT-6] und culture filtrate protein 10 [CFP-10]) spezifisch für *Mycobacterium tuberculosis*-complex (außer Bacillus Calmette-Guérin [BCG]) bei Patienten durchgeführt werden (Gebührenordnungsposition [GOP] 32670). Außerdem soll eine Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane (GOP 34241) durchgeführt werden. Zudem soll eine Hepatitis-A/-B/-C-Virus-Serologie (GOP 32781, GOP 32614, GOP 32617, GOP 32612, GOP 32618) und eine quantitative Bestimmung von Hepatitis-B-Virus-DNA (GOP 32823) erfolgen. Im Verlauf der Behandlung müssen alle drei Monate der vollständige Blutstatus (GOP 32122) und eine Kontrolle leberbezogener Enzyme

(GOP 32071 [gamma-Glutamyl-Transferase (gamma-GT)], GOP 32068 [alkalische Phosphatase (AP)], GOP 32070 [Glutamat-Pyruvat-Transferase (GPT)], GOP 32069 [Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT)]) erfolgen. Der Gesamt-Cholesterinwert sowie das high density lipoprotein (HDL)- und low density lipoprotein (LDL)-Cholesterin sollten alle sechs Monate bestimmt werden (GOP 32060, GOP 32061 und GOP 32062) (6).

Bei einer Kombinationstherapie mit MTX sollte zusätzlich einmal alle drei Monate ein Blutbild einschließlich Differentialblutbild und Thrombozyten (GOP 32051) erstellt und die Nierenfunktion (Nierenretentionsparameter mit Kreatinin-Clearance; insgesamt 26 GOPs) überprüft werden. Außerdem soll vierteljährlich das Bilirubin bestimmt werden (GOP 32058) (7).

Methotrexat Monotherapie

Vor der Behandlung mit Methotrexat-Tabletten muss eine virale Hepatitis-Serologie durchgeführt werden (GOP 32781, GOP 32614, GOP 32617, GOP 32612 GOP 32618) sowie eine quantitative Bestimmung von Hepatitis-B-Virus-DNA erfolgen (GOP 32823). Alle drei Monate muss ein Blutbild (einschließlich Differentialblutbild und Thrombozyten [GOP 32501]) erstellt werden sowie eine Kontrolle leberbezogener Enzyme (GOP 32068 [AP], GOP 32070 [GPT], GOP 32069 [GOT]) und des Gesamt-Bilirubinwerts (GOP 32058) erfolgen. Außerdem sollte ebenfalls einmal alle drei Monate eine Messung der Nierenfunktion (Nierenretentionsparameter mit Kreatinin-Clearance; insgesamt 26 GOPs) durchgeführt werden. (7).

Leflunomid

Vor einer Behandlung mit Leflunomid soll einmalig abgeklärt werden, ob bei Patienten eine aktive bzw. latente Tuberkuloseinfektion vorliegt (GOP 32670). Hierzu soll auch Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane (GOP 34241) erfolgen. Alle acht Wochen muss im Verlauf der Behandlung ein Blutbild (einschließlich Differentialblutbild und Thrombozyten [GOP 32501]) erstellt werden sowie eine Kontrolle leberbezogener Enzyme (GOP 32070 [GPT]) erfolgen (8).

Bei einer Kombinationstherapie mit MTX muss einmal vor Behandlungsbeginn eine virale Hepatitis-Serologie durchgeführt werden (GOP 32781, GOP 32614, GOP 32617, GOP 32612 GOP 32618) sowie eine quantitative Bestimmung von Hepatitis-B-Virus-DNA erfolgen (GOP 32823). Alle drei Monate muss die Nierenfunktion (Nierenretentionsparameter mit Kreatinin-Clearance; insgesamt 26 GOPs) überprüft werden. Außerdem soll vierteljährlich das Bilirubin bestimmt werden (GOP 32058) (7).

Sulfasalazin

Alle drei Monate muss im Verlauf der Behandlung ein Blutbild (einschließlich Differentialblutbild und Thrombozyten [GOP 32501]) erstellt werden, alle acht Wochen muss eine Kontrolle leberbezogener Enzyme (GOP 32071 [gamma-GT], GOP 32068 [AP], GOP 32070 [GPT], GOP 32069 [GOT]) erfolgen. Einmal jährlich muss eine Messung der

Nierenfunktion (Nierenretentionsparameter mit Kreatinin-Clearance; insgesamt 26 GOPs.) durchgeführt werden (9).

Hydroxychloroquin

Alle zwei Monate muss im Verlauf der Behandlung ein Blutbild (einschließlich Differentialblutbild und Thrombozyten [GOP 32501]) erstellt werden. Zudem muss einmal alle drei Monate eine augenärztliche Untersuchung erfolgen (GOP 06211) (10).

Triple-Kombinationstherapie (MTX, Hydroxychloroquinsulfat und Sulfasalazin)

Vor Beginn einer Triple-Kombinationstherapie mit MTX, Hydroxychloroquinsulfat und Sulfasalazin muss eine virale Hepatitis-Serologie durchgeführt werden (GOP 32781, GOP 32614, GOP 32617, GOP 32612, GOP 32618) sowie eine quantitative Bestimmung von Hepatitis-B-Virus-DNA (GOP 32823) erfolgen. Alle drei Monate muss im Verlauf der Behandlung ein Blutbild (einschließlich Differentialblutbild und Thrombozyten [GOP 32501]) erstellt werden. Alle drei Monate muss eine Kontrolle leberbezogener Enzyme (GOP 32071 [gammaGT], GOP 32068 [AP], GOP 32070 [GPT], GOP 32069 [GOT]) und des Gesamt-Bilirubinwerts (GOP 32058) erfolgen. Außerdem sollte einmal in drei Monaten eine Messung der Nierenfunktion (Nierenretentionsparameter mit Kreatinin-Clearance; insgesamt 26 GOPs.) durchgeführt werden. Ebenfalls einmal in drei Monaten muss eine augenärztliche Untersuchung erfolgen (GOP 06211) (7, 9, 10).

Biologikatherapie (Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Abatacept, Golimumab)

Vor eine Biologikatherapie mit den oben aufgeführten Wirkstoffen sollte eine Früherkennungsuntersuchung auf Hautkrebs (GOP 01745) erfolgen. Zudem muss eine virale Hepatitis-Serologie durchgeführt werden (GOP 32781, GOP 32614, GOP 32617) sowie eine quantitative Bestimmung von Hepatitis-B-Virus-DNA (GOP 32823) erfolgen. Außerdem muss eine aktive bzw. latente Tuberkulose ausgeschlossen werden (GOP 32670, GOP 34241) (11, 13, 14, 18, 19).

Vor einer Kombinationstherapie mit MTX muss zudem ein Nachweis von Hepatitis-A- und -C-Antikörpern (GOP 32612, GOP 32618) erfolgen. Einmal alle drei Monate muss ein Blutbild einschließlich Differentialblutbild und Thrombozyten (GOP 32051) erstellt werden. Ebenfalls alle drei Monate muss eine Kontrolle leberbezogener Enzyme (GOP 32068 [AP], GOP 32070 [GPT], GOP 32069 [GOT]) und des Gesamt-Bilirubinwerts (GOP 32058) erfolgen. Außerdem sollte einmal in drei Monaten eine Messung der Nierenfunktion (Nierenretentionsparameter mit Kreatinin-Clearance; insgesamt 26 GOPs.) durchgeführt werden (7).

Sarilumab

Vor einer Sarilumab-Behandlung muss eine aktive bzw. latente Tuberkulose ausgeschlossen werden (GOP 32670, GOP 34241) (15).

Vor Beginn einer Kombinationstherapie mit MTX muss eine virale Hepatitis-Serologie durchgeführt werden (GOP 32781, GOP 32614, GOP 32617, GOP 32612, GOP 32618) sowie eine quantitative Bestimmung von Hepatitis-B-Virus-DNA (GOP 32823) erfolgen. Alle drei Monate muss im Verlauf der Behandlung ein Blutbild (einschließlich Differentialblutbild und Thrombozyten [GOP 32501]) erstellt werden. Alle drei Monate muss eine Kontrolle leberbezogener Enzyme (GOP 32068 [AP], GOP 32070 [GPT], GOP 32069 [GOT]) und des Gesamt-Bilirubinwerts (GOP 32058) erfolgen. Außerdem sollte einmal in drei Monaten eine Messung der Nierenfunktion (Nierenretentionsparameter mit Kreatinin-Clearance; insgesamt 26 GOPs.) durchgeführt werden (7).

Tocilizumab

Vor einer Tocilizumab-Behandlung muss eine aktive bzw. latente Tuberkulose ausgeschlossen werden (GOP 32670, GOP 34241), außerdem muss einmal alle drei Monate ein Blutbild (einschließlich Differentialblutbild und Thrombozyten [GOP 32051]) erstellt werden (16).

Vor Beginn der Kombinationstherapie mit MTX muss eine virale Hepatitis-Serologie durchgeführt werden (GOP 32781, GOP 32614, GOP 32617, GOP 32612, GOP 32618) sowie eine quantitative Bestimmung von Hepatitis-B-Virus-DNA erfolgen (GOP 32823). Alle drei Monate muss eine Kontrolle leberbezogener Enzyme (GOP 32068 [AP], GOP 32070 [GPT], GOP 32069 [GOT]) und des Gesamt-Bilirubinwerts (GOP 32058) erfolgen. Außerdem sollte ebenfalls einmal alle drei Monate eine Messung der Nierenfunktion (Nierenretentionsparameter mit Kreatinin-Clearance; insgesamt 26 GOPs.) durchgeführt werden (7).

Baricitinib

Vor einer Behandlung mit Baricitinib muss einmalig abgeklärt werden, ob bei Patienten eine aktive bzw. latente Tuberkuloseinfektion vorliegt (GOP 32670). Hierzu soll auch Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane (GOP 34241) erfolgen. Zudem muss eine virale Hepatitis-Serologie durchgeführt werden (GOP 32781, GOP 32614, GOP 32617, GOP 32612, GOP 32618) sowie eine quantitative Bestimmung von Hepatitis-B-Virus-DNA erfolgen (GOP 32823). Im Verlauf der Behandlung müssen alle drei Monate der vollständige Blutstatus (GOP 32122) und eine Kontrolle leberbezogener Enzyme (GOP 32071 [gamma-GT], GOP 32068 [AP], GOP 32070 [GPT], GOP 32069 [GOT]) erfolgen. Der Gesamt-Cholesterinwert sowie das HDL- und LDL-Cholesterin sollten alle sechs Monate bestimmt werden (GOP 32060, GOP 32061 und GOP 32062) (12).

Bei einer Kombinationstherapie mit MTX sollte zusätzlich einmal alle drei Monate ein Blutbild einschließlich Differentialblutbild und Thrombozyten (GOP 32051) erstellt und die Nierenfunktion (Nierenretentionsparameter mit Kreatinin-Clearance; insgesamt 26 GOPs) überprüft werden. Außerdem soll vierteljährlich der Gesamt-Bilirubinwert bestimmt werden (GOP 32058) (7).

Tofacitinib

Vor einer Behandlung mit Tofacitinib muss einmalig abgeklärt werden, ob bei Patienten eine aktive bzw. latente Tuberkuloseinfektion vorliegt (GOP 32670). Hierzu soll auch

Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane (GOP 34241) erfolgen. Zudem muss eine virale Hepatitis-Serologie durchgeführt werden (GOP 32781, GOP 32614, GOP 32617, GOP 32612, GOP 32618) sowie eine quantitative Bestimmung von Hepatitis-B-Virus-DNA erfolgen (GOP 32823). Im Verlauf der Behandlung müssen alle drei Monate der vollständige Blutstatus (GOP 32122) und eine Kontrolle leberbezogener Enzyme (GOP 32071 [gamma-GT], GOP 32068 [AP], GOP 32070 [GPT], GOP 32069 [GOT]) erfolgen. Der Gesamt-Cholesterinwert sowie das HDL- und LDL-Cholesterin sollten alle sechs Monate bestimmt werden (GOP 32060, GOP 32061 und GOP 32062) (17).

Aufgrund der Kombinationstherapie mit MTX muss zusätzlich einmal alle drei Monate ein Blutbild einschließlich Differentialblutbild und Thrombozyten (GOP 32051) erstellt und die Nierenfunktion (Nierenretentionsparameter mit Kreatinin-Clearance; insgesamt 26 GOPs) überprüft werden. Außerdem soll vierteljährlich der Gesamt-Bilirubinwert bestimmt werden (GOP 32058) (7).

Rituximab

Vor einer Rituximab-Behandlung muss eine Bestimmung der Hepatitis-B-Serologie (GOP 32781, GOP 32614) erfolgen. Jeweils einmal pro Zyklus, insgesamt bis zu zweimal pro Jahr muss eine mechanisierte Leukozytendifferenzierung bzw. Neutrophilen-Bestimmung (GOP 32121) erfolgen. Für die Infusion ist eine ambulante Betreuung (2 Stunden; GOP 01510) notwendig. Außerdem ist eine Prämedikation mit Diphenhydramin, Methylprednisolon und Paracetamol notwendig (4).

Für jede Infusion ist zudem die Hilfstaxe für die Zubereitung von parenteralen Lösungen anzurechnen.

Aufgrund der Kombinationstherapie mit MTX müssen zusätzlich vor Therapiebeginn Hepatitis-A- und -C-Antikörper (GOP 32612 und GOP 32618) und HBc-Antikörper (GOP 32617) bestimmt werden, sowie eine quantitative Bestimmung von Hepatitis-B-Virus-DNA (GOP 32823) erfolgen. Einmal alle drei Monate muss ein Blutbild einschließlich Differentialblutbild und Thrombozyten (GOP 32051) erstellt und die Kontrolle leberbezogener Enzyme (GOP 32068 [AP], GOP 32070 [GPT], GOP 32069 [GOT]) erfolgen. Zudem muss die Nierenfunktion (Nierenretentionsparameter mit Kreatinin-Clearance; insgesamt 26 GOPs) überprüft und der Gesamt-Bilirubinwert bestimmt werden (GOP 32058) (7).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-37 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-36 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-37: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	**Kosten pro Leistung in Euro**
Blutbild einschließlich Differentialblutbild und Thrombozyten (GOP 32051)	0,40 €
Mechanisierter vollständiger Blutstatus (GOP 32122)	1,10 €
mechanisierte Leukozytendifferenzierung bzw. Neutrophilen Bestimmung (GOP 32121)	0,60 €
Kontrolle leberbezogener Enzyme: gamma-GT (GOP 32071) AP (GOP 32068) GPT (GOP 32070) GOT (GOP 32069)	 0,25 € 0,25 € 0,25 € 0,25 € **Summe: 1,00** €
Bestimmung von Bilirubin (GOP 32058)	0,25 €
Bestimmung von Cholesterin (Gesamtwert) (GOP 32060)	0,25 €
HDL-Cholesterin (GOP 32061)	0,25 €
LDL-Cholesterin (GOP 32062)	0,25 €
Messung der Nierenfunktion (Nierenretentionsparameter mit Kreatinin-Clearance): Kreatinin, enzymatisch (GOP 32067) Harnstoff-, Phosphat- und/oder Calcium-Clearance (GOP 32197) Harnsäure (GOP 32064) Gesamteiweiß (GOP 32056) Glukose (GOP 32057) Bilirubin gesamt (GOP 32058) Bilirubin direkt (GOP 32059) Cholesterin gesamt (GOP 32060) HDL-Cholesterin (GOP 32061) LDL-Cholesterin (GOP 32062) Triglyceride (GOP 32063) Harnstoff (GOP 32065) Kreatinin-Jaff-Methode (GOP 32066) Creatinkinase (GOP 32074) LDH (GOP 32075) Cholinesterase (GOP 32078) Saure Phosphatase (GOP 32079) Kalium (GOP 32081) Calcium (GOP 32082) Natrium (GOP 32083) Chlorid (GOP 32084) Eisen (GOP 32085) Phosphor anorganisch (GOP 32086) Lithium (GOP 32087) Albumin (GOP 32435) Cystatin C (GOP 32463)	 0,40 € 10,00 € 0,25 € 0,25 € 0,25 € 0,25 € 0,40 € 0,25 € 0,25 € 0,25 € 0,25 € 0,25 € 0,25 € 0,25 € 0,40 € 0,40 € 0,25 € 0,25 € 0,25 € 0,25 € 0,25 € 0,25 € 0,40 € 0,60 € 3,40 € 9,70 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	**Kosten pro Leistung in Euro**
	Summe: 29,95 €
HAV-Antikörper (GOP 32612)	5,80 €
HCV-Antikörper (GOP 32618)	9,80 €
HBs-Antigen (GOP 32781)	5,50 €
HBs-Antikörper (GOP 32617)	5,50 €
HBc-Antikörper (GOP 32614)	5,90 €
HBV-DNA (GOP 32823)	89,50 €
quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo-Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	58,00 €
Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane, 2 Ebenen (GOP 34241)	16,45 €
augenärztliche Untersuchung (GOP 06211)	13,96 €
Früherkennungsuntersuchung auf Hautkrebs (GOP 01745)	23,16 €
ambulante Praxisbetreuung/Infusion (GOP 01510)	54,33 €
Hilfstaxe Zubereitungen monoklonaler Antikörper	71,00 €
AP: alkalische Phosphatase; BCG: Bacillus Calmette-Guérin; CFP-10: culture filtrate protein 10; DNA: Desoxyribonukleinsäure; ESAT-6: early secreted antigenic target of 6 kDa; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transferase; GT: Glutamyl-Transferase; HAV: Hepatitis-A-Virus; HBc: Hepatitis-B-core; HBs: Hepatitis-B-surface; HBs-Antigen: HBV-Oberflächenantigen; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HDL: high density lipoprotein; LDH: Laktat-Dehydrogenase; LDL: low density lipoprotein; PZN: Pharmazentralnummer Quelle: (5)	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-37 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den zusätzlichen GKV-Leistungen wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen. Die Kosten der jeweiligen Positionen wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab Online (www.kbv.de/html/online-ebm.php) der Fassung vom 01. Oktober 2019 der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) entnommen.

Geben Sie in Tabelle 3-38 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-36 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-37 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-7 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-15 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-38: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**
Zu bewertendes Arzneimittel			
Upadacitinib (Monotherapie)	Population A/B/C	GOP 32670 quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon-gamma Freisetzung	(1 x 58,00) 58,00
		GOP 34241 Röntgenübersichts-aufnahme der Brustorgane	(1 x 16,45) 16,45
		GOP 32781 Nachweis von HBs-Antigen	(1 x 5,50) 5,50
		GOP 32617 HBs-Antikörper	(1 x 5,50) 5,50
		GOP 32614 HBc-Antikörper	(1 x 5,90) 5,90
		GOP 32823 Hepatitis-B-Virus-DNA, quantitativ	(1 x 89,50) 89,50
		GOP 32612 Hepatitis-A-Virus-Antikörper	(1 x 5,80) 5,80
		GOP 32618 Hepatitis-C-Virus-Antikörper	(1 x 9,80) 9,80
		GOP 32122 vollständiger Blutstatus	(4 x 1,10) 4,40
		GOP 32060 Cholesterin gesamt GOP 32061 HDL-Cholesterin GOP 32062 LDL-Cholesterin	(2 x je 0,25) 1,50
		GOP 32071 (gamma-GT) GOP 32068 (AP) GOP 32070 (GPT) GOP 32069 (GOT) Kontrolle leberbezogener Enzyme	(4 x je 0,25) 4,00

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**
Summe Upadacitinib (Monotherapie)			**206,35 €**
Kombinationstherapie mit MTX			
Upadacitinib in Kombination mit MTX	Population A/B/C	GOP 32051 Blutbild einschließlich Differentialblutbild und Thrombozyten	(4 x 0,40) 1,60
		GOP 32058 Bilirubin (gesamt)	(4 x 0,25) 1,00
		26 GOPs[a] Messung der Nierenfunktion (Nierenretentionsparameter mit Kreatinin-Clearance)	(4 x 29,95) 119,80
Summe Methotrexat			**122,40 €**
Summe Upadacitinib (Kombinationstherapie)			**328,75 €**
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Methotrexat (Monotherapie)	Population A/B/C	GOP 32781 Nachweis von HBs-Antigen	(1 x 5,50) 5,50
		GOP 32617 HBs-Antikörper	(1 x 5,50) 5,50
		GOP 32614 HBc-Antikörper	(1 x 5,90) 5,90
		GOP 32823 Hepatitis-B-Virus-DNA, quantitativ	(1 x 89,50) 89,50
		GOP 32612 Hepatitis-A-Virus-Antikörper	(1 x 5,80) 5,80
		GOP 32618 Hepatitis-C-Virus-Antikörper	(1 x 9,80) 9,80
		GOP 32051 Blutbild einschließlich Differentialblutbild und Thrombozyten	(4 x 0,40) 1,60
		GOP 32068 (AP) GOP 32070 (GPT) GOP 32069 (GOT) Kontrolle leberbezogener	(4 x je 0,25) 3,00

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**
		Enzyme	
		GOP 32058 Bilirubin (gesamt)	(4 x 0,25) 1,00
		26 GOPs[a] Messung der Nierenfunktion (Nierenretentionsparameter mit Kreatinin-Clearance)	(4 x 29,95) 119,80
Summe Methotrexat (Monotherapie)			**247,40 €**
Leflunomid	Population A	GOP 32051 Blutbild einschließlich Differentialblutbild und Thrombozyten	(6,5 x 0,40) 2,60
		GOP 32070 (GPT) Kontrolle leberbezogener Enzyme	(6,5 x 0,25) 1,63
		GOP 32670 quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon-gamma Freisetzung	(1 x 58,00) 58,00
		GOP 34241 Röntgenübersichts-aufnahme der Brustorgane	(1 x 16,45) 16,45
Summe Leflunomid (Monotherapie)			**78,68 €**
Kombinationstherapie mit MTX			
		GOP 32058 Bilirubin (gesamt)	(4 x 0,25) 1,00
		26 GOPs[a] Messung der Nierenfunktion (Nierenretentionsparameter mit Kreatinin-Clearance)	(4 x 29,95) 119,80
		GOP 32612 Hepatitis-A-Virus-Antikörper	(1 x 5,80) 5,80
		GOP 32618 Hepatitis-C-Virus-Antikörper	(1 x 9,80) 9,80
		GOP 32781 Nachweis von HBs-Antigen	(1 x 5,50) 5,50

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**
		GOP 32617 HBs-Antikörper	(1 x 5,50) 5,50
		GOP 32614 HBc-Antikörper	(1 x 5,90) 5,90
		GOP 32823 Hepatitis-B-Virus-DNA, quantitativ	(1 x 89,50) 89,50
Summe Methotrexat			**242,80 €**
Summe Leflunomid (Kombinationstherapie)			**321,48 €**
Hydroxychloroquinsulfat	Population A	GOP 32051 Blutbild einschließlich Differentialblutbild und Thrombozyten	(6 x 0,40) 2,40
		GOP 06211 augenärztliche Untersuchung	(4 x13,96) 55,84
Summe Hydroxychloroquinsulfat			**58,24 €**
Sulfasalazin	Population A	GOP 32051[b] Blutbild einschließlich Differentialblutbild und Thrombozyten	(4 x 0,40) 1,60
		GOP 32071 (gamma-GT) GOP 32068 (AP) GOP 32070 (GPT) GOP 32069 (GOT) Kontrolle leberbezogener Enzyme	(6,5x je 0,25) 6,50
		26 GOPs[a] Messung der Nierenfunktion (Nierenretentionsparameter mit Kreatinin-Clearance)	(1 x 29,95) 29,95
Summe Sulfasalazin (Monotherapie)			**38,05 €**
Triple-Kombination (Methotrexat, Hydroxychloroquinsulfat, Sulfasalazin)			
Methotrexat	Population A	GOP 32058 Bilirubin (gesamt)	(4 x 0,25) 1,00
		26 GOPs[a] Messung der	(4 x 29,95) 119,80

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**
		Nierenfunktion (Nierenretentionsparameter mit Kreatinin-Clearance)	
		GOP 32612 Hepatitis-A-Virus-Antikörper	(1 x 5,80) 5,80
		GOP 32618 Hepatitis-C-Virus-Antikörper	(1 x 9,80) 9,80
		GOP 32781 Nachweis von HBs-Antigen	(1 x 5,50) 5,50
		GOP 32617 HBs-Antikörper	(1 x 5,50) 5,50
		GOP 32614 HBc-Antikörper	(1 x 5,90) 5,90
		GOP 32823 Hepatitis-B-Virus-DNA, quantitativ	(1 x 89,50) 89,50
Summe Methotrexat			**242,80 €**
Hydroxychloroquinsulfat	Population A	GOP 06211 augenärztliche Untersuchung	(4 x 13,96) 54,96
Summe Hydroxychloroquinsulfat			**55,84 €**
Sulfasalazin	Population A	GOP 32051[b] Blutbild einschließlich Differentialblutbild und Thrombozyten	(4 x 0,40) 1,60
		GOP 32071 (gamma-GT) GOP 32068 (AP) GOP 32070 (GPT) GOP 32069 (GOT) Kontrolle leberbezogener Enzyme	(6,5 x je 0,25) 6,50
Summe Sulfasalazin			**8,10 €**
Summe Triple-Therapie			**306,74 €**
Biologikatherapie (jeweils ggf. als Monotherapie) - Adalimumab - Certolizumab Pegol - Etanercept	Population B/C	GOP 01745[c] Früherkennungs-untersuchung auf Hautkrebs	(1 x 23,16) 23,16
		GOP 32670 quantitative Bestimmung	(1 x 58,00) 58,00

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**
		einer in vitro Interferon-gamma Freisetzung	
		GOP 34241 Röntgenübersichts-aufnahme der Brustorgane	(1 x 16,45) 16,45
		GOP 32781 Nachweis von HBs-Antigen	(1 x 5,50) 5,50
		GOP 32617 HBs-Antikörper	(1 x 5,50) 5,50
		GOP 32614 HBc-Antikörper	(1 x 5,90) 5,90
		GOP 32823 Hepatitis-B-Virus-DNA, quantitativ	(1 x 89,50) 89,50
Summe Biologikatherapie (Monotherapie)			**204,01 €**
Biologikatherapie (jeweils in Kombination mit MTX) - Adalimumab - Certolizumab Pegol - Etanercept	Population B/C	GOP 32051 Blutbild einschließlich Differentialblutbild und Thrombozyten	(4 x 0,40) 1,60
		GOP 32068 (AP) GOP 32070 (GPT) GOP 32069 (GOT) Kontrolle leberbezogener Enzyme	(3 x je 0,25) 3,00
		GOP 32058 Bilirubin (gesamt)	(4 x 0,25) 1,00
		26 GOPs[a] Messung der Nierenfunktion (Nierenretentionsparameter mit Kreatinin-Clearance)	(4 x 29,95) 119,80
		GOP 32612 Hepatitis-A-Virus-Antikörper	(1 x 5,80) 5,80
		GOP 32618 Hepatitis-C-Virus-Antikörper	(1 x 9,80) 9,80
Summe Methotrexat			**141,00 €**
Summe Biologikatherapie (in Kombination mit MTX)			**344,65 €**

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**
Biologikatherapie (jeweils in Kombination mit MTX) - Abatacept+MTX - Golilumab+MTX	Population B/C	GOP 01745[c] Früherkennungs-untersuchung auf Hautkrebs	(1 x 23,16) 23,16
		GOP 32670 quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon-gamma Freisetzung	(1 x 58,00) 58,00
		GOP 34241 Röntgenübersichts-aufnahme der Brustorgane	(1 x 16,45) 16,45
		GOP 32781 Nachweis von HBs-Antigen	(1 x 5,50) 5,50
		GOP 32617 HBs-Antikörper	(1 x 5,50) 5,50
		GOP 32614 HBc-Antikörper	(1 x 5,90) 5,90
		GOP 32823 Hepatitis-B-Virus-DNA, quantitativ	(1 x 89,50) 89,50
Biologikatherapie (jeweils in Kombination mit MTX) - Abatacept+MTX - Golilumab+MTX	Population B/C	GOP 32051 Blutbild einschließlich Differentialblutbild und Thrombozyten	(4 x 0,40) 1,60
		GOP 32068 (AP) GOP 32070 (GPT) GOP 32069 (GOT) Kontrolle leberbezogener Enzyme	(4 x je 0,25) 3,00
		GOP 32058 Bilirubin (gesamt)	(4 x 0,25) 1,00
		26 GOPs[a] Messung der Nierenfunktion (Nierenretentionsparameter mit Kreatinin-Clearance)	(4 x 29,95) 119,80
		GOP 32612 Hepatitis-A-Virus-Antikörper	(1 x 5,80) 5,80
		GOP 32618 Hepatitis-C-Virus-Antikörper	(1 x 9,80) 9,80

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**
Summe Biologikatherapie (in Kombination mit MTX)			**345,01 €**
Sarilumab (ggf. als Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	Population B/C	GOP 32670 quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon-gamma Freisetzung	(1 x 58,00) 58,00
		GOP 34241 Röntgenübersichts-aufnahme der Brustorgane	(1 x 16,45) 16,45
Summe Sarilumab (Monotherapie)			**74,45 €**
Sarilumab (in Kombination mit MTX)	Population B/C	GOP 32051 Blutbild einschließlich Differentialblutbild und Thrombozyten	(4 x 0,40) 1,60
		GOP 32781 Nachweis von HBs-Antigen	(1 x 5,50) 5,50
		GOP 32617 HBs-Antikörper	(1 x 5,50) 5,50
		GOP 32614 HBc-Antikörper	(1 x 5,90) 5,90
		GOP 32823 Hepatitis-B-Virus-DNA, quantitativ	(1 x 89,50) 89,50
		GOP 32068 (AP) GOP 32070 (GPT) GOP 32069 (GOT) Kontrolle leberbezogener Enzyme	(3 x je 0,25) 3,00
		GOP 32058 Bilirubin (gesamt)	(4 x 0,25) 1,00
		26 GOPs[a] Messung der Nierenfunktion (Nierenretentionsparameter mit Kreatinin-Clearance)	(4 x 29,95) 119,80
		GOP 32612 Hepatitis-A-Virus-Antikörper	(1 x 5,80) 5,80
		GOP 32618 Hepatitis-C-Virus-	(1 x 9,80) 9,80

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**
		Antikörper	
Summe Methotrexat			**247,40 €**
Summe Sarilumab (in Kombination mit MTX)			**321,85 €**
Tocilizumab (ggf. als Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	Population B/C	GOP 32670 quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon-gamma Freisetzung	(1 x 58,00) 58,00
		GOP 34241 Röntgenübersichts-aufnahme der Brustorgane	(1 x 16,45) 16,45
		GOP 32051 Blutbild einschließlich Differentialblutbild und Thrombozyten	(4 x 0,40) 1,60
Summe Tocilizumab (Monotherapie)			**76,05 €**
Tocilizumab (in Kombination mit MTX)	Population B/C	GOP 32781 Nachweis von HBs-Antigen	(1 x 5,50) 5,50
		GOP 32617 HBs-Antikörper	(1 x 5,50) 5,50
		GOP 32614 HBc-Antikörper	(1 x 5,90) 5,90
		GOP 32823 Hepatitis-B-Virus-DNA, quantitativ	(1 x 89,50) 89,50
		GOP 32068 (AP) GOP 32070 (GPT) GOP 32069 (GOT) Kontrolle leberbezogener Enzyme	(3 x je 0,25) 3,00
		GOP 32058 Bilirubin (gesamt)	(4 x 0,25) 1,00
		26 GOPs[a] Messung der Nierenfunktion (Nierenretentionsparameter mit Kreatinin-Clearance)	(4 x 29,95) 119,80
		GOP 32612 Hepatitis-A-Virus-Antikörper	(1 x 5,80) 5,80

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**
		GOP 32618 Hepatitis-C-Virus-Antikörper	(1 x 9,80) 9,80
Summe Methotrexat			**245,80 €**
Summe Tocilizumab (in Kombination mit MTX)			**321,85 €**
Baricitinib (Monotherapie)	Population B/C	GOP 32670 quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon-gamma Freisetzung	(1 x 58,00) 58,00
		GOP 34241 Röntgenübersichts-aufnahme der Brustorgane	(1 x 16,45) 16,45
		GOP 32781 Nachweis von HBs-Antigen	(1 x 5,50) 5,50
		GOP 32617 HBs-Antikörper	(1 x 5,50) 5,50
		GOP 32614 HBc-Antikörper	(1 x 5,90) 5,90
		GOP 32823 Hepatitis-B-Virus-DNA, quantitativ	(1 x 89,50) 89,50
		GOP 32612 Hepatitis-A-Virus-Antikörper	(1 x 5,80) 5,80
		GOP 32618 Hepatitis-C-Virus-Antikörper	(1 x 9,80) 9,80
		GOP 32122 vollständiger Blutstatus	(4 x 1,10) 4,40
		GOP 32060 Cholesterin gesamt GOP 32061 HDL-Cholesterin GOP 32062 LDL-Cholesterin	(2 x je 0,25) 1,50
		GOP 32071 (gamma-GT) GOP 32068 (AP) GOP 32070 (GPT) GOP 32069 (GOT) Kontrolle leberbezogener	(4 x je 0,25) 4,00

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**
		Enzyme	
Summe Baricitinib (Monotherapie)			**206,35 €**
Kombinationstherapie mit MTX			
Baricitinib in Kombination mit MTX	Population A/B/C	GOP 32051 Blutbild einschließlich Differentialblutbild und Thrombozyten	(4 x 0,40) 1,60
		GOP 32058 Bilirubin (gesamt)	(4 x 0,25) 1,00
		26 GOPs[a] Messung der Nierenfunktion (Nierenretentionsparameter mit Kreatinin-Clearance)	(4 x 29,95) 119,80
Summe Methotrexat			**122,40 €**
Summe Baricitinib (Kombinationstherapie)			**328,75 €**
Tofacitinib (Monotherapie)	Population A/B/C	GOP 32670 quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon-gamma Freisetzung	(1 x 58,00) 58,00
		GOP 34241 Röntgenübersichts-aufnahme der Brustorgane	(1 x 16,45) 16,45
		GOP 32781 Nachweis von HBs-Antigen	(1 x 5,50) 5,50
		GOP 32617 HBs-Antikörper	(1 x 5,50) 5,50
		GOP 32614 HBc-Antikörper	(1 x 5,90) 5,90
		GOP 32823 Hepatitis-B-Virus-DNA, quantitativ	(1 x 89,50) 89,50
		GOP 32612 Hepatitis-A-Virus-Antikörper	(1 x 5,80) 5,80
		GOP 32618 Hepatitis-C-Virus-Antikörper	(1 x 9,80) 9,80
		GOP 32122	(4 x 1,10)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**
		Vollständiger Blutstatus	4,40
		GOP 32060 Cholesterin gesamt GOP 32061 HDL-Cholesterin GOP 32062 LDL-Cholesterin	(2 x je 0,25) 1,50
		GOP 32071 (gamma-GT) GOP 32068 (AP) GOP 32070 (GPT) GOP 32069 (GOT) Kontrolle leberbezogener Enzyme	(4 x je 0,25) 4,00
Summe Tofacitinib (Monotherapie)			**206,35 €**
Kombinationstherapie mit MTX			
Tofacitinib in Kombination mit MTX	Population A/B/C	GOP 32051 Blutbild einschließlich Differentialblutbild und Thrombozyten	(4 x 0,40) 1,60
		GOP 32058 Bilirubin (gesamt)	(4 x 0,25) 1,00
		26 GOPs[a] Messung der Nierenfunktion (Nierenretentionsparameter mit Kreatinin-Clearance)	(4 x 29,95) 119,80
Summe Methotrexat			**122,40 €**
Summe Tofacitinib (Kombinationstherapie)			**328,75 €**
Rituximab in Kombination mit MTX	Population C	GOP 32781 Nachweis von HBs-Antigen	(1 x 5,50) 5,50
		GOP 32614 HBc-Antikörper	(1 x 5,90) 5,90
		GOP 01510 Ambulante Praxisbetreuung/Infusion	(2 - 4 x 54,33) 108,66 - 217,32
		GOP 32121 mechanisierte Leukozytendifferenzierung bzw. Neutrophilen-	(1 - 2 x 0,60) 0,60 - 1,20

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**
		bestimmung	
		Hilfstaxe: Zubereitung von parenteralen Lösungen	(2 - 4 x 71,00) 142,00 - 284,00
Summe Rituximab			**347,66 – 683,92 €**
Rituximab in Kombination mit MTX	Population C	GOP 32051 Blutbild einschließlich Differentialblutbild und Thrombozyten	(4 x 0,40) 1,60
		GOP 32068 (AP) GOP 32070 (GPT) GOP 32069 (GOT) Kontrolle leberbezogener Enzyme	(4 x je 0,25) 3,00
		GOP 32058 Bilirubin (gesamt)	(4 x 0,25) 1,00
		26 GOPs[a] Messung der Nierenfunktion (Nierenretentionsparameter mit Kreatinin-Clearance)	(4 x 29,95) 119,80
		GOP 32612 Hepatitis-A-Virus-Antikörper	(1 x 5,80) 5,80
		GOP 32618 Hepatitis-C-Virus-Antikörper	(1 x 9,80) 9,80
		GOP 32617 HBs-Antikörper	(1 x 5,50) 5,50
		GOP 32823 Hepatitis-B-Virus-DNA, quantitativ	(1 x 89,50) 89,50
Summe Methotrexat			**236,00 €**
Summe Rituximab in Kombination mit MTX			**583,66 – 919,92 €**

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.

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.

a: Zur Messung der Nierenfunktion (Nierenretentionsparameter mit Kreatinin-Clearance) werden insgesamt 26 GOPs abgerechnet. Diese können im Einzelnen der Tabelle 3-37 entnommen werden.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
b: Im Anfangsjahr 11x c: Diese GOP wurde für Upadacitinib nicht aufgenommen, da sie laut Fachinformation nur bei Risikopatienten indiziert ist, und diese umschließen nicht die vollständige Patientenpopulation. AP: alkalische Phosphatase; bDMARD: biologisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; DNA: Desoxyribonukleinsäure; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transferase; GT: Glutamyl-Transferase; HBc: Hepatitis-B-core; HBs: Hepatitis-B-surface; HBs-Antigen: HBV-Oberflächenantigen; HDL: high density lipoprotein; LDL: low density lipoprotein; MTX: Methotrexat; tsDMARD: zielgerichtetes synthetisches DMARD			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-39 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-7, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-15) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-39: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro**	**Jahrestherapie-kosten GKV insgesamt in Euro[a]**
Zu bewertendes Arzneimittel			
Upadacitinib (in Kombination mit MTX)	Population A/B/C	Upadacitinib:15.640,25[b] € 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)	Population A/B/C	Upadacitinib: 15.640,25[b] € Zusätzliche GKV-Kosten: 206,35 € Summe: 15.846,60 €	1.607.922.808,80 - 4.005.354.922,80 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Methotrexat-Tabletten (als Monotherapie)	Population A	Methotrexat-Tabletten: 54,86 - 137,00 € Zusätzliche GKV-Kosten: 247,40 € Summe: 302,26 - 384,40 €	3.665.507,02 – 12.962.736,80 €
Methotrexat-Spritzen (als Monotherapie)	Population A	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 €
Leflunomid (in Kombination mit MTX)	Population A	Leflunomid: 673,83 - 1.116,97 € Methotrexat-Tabletten: 54,86 - 137,00 € Zusätzliche GKV-Kosten: 321,48 € Summe: 1.050,17 - 1.575,46 €	12.735.411,59 – 53.127.662,12 €
Leflunomid (als Monotherapie)	Population A	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 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro**	**Jahrestherapie-kosten GKV insgesamt in Euro[a]**
Hydroxychloroquinsulfat (als Monotherapie)	Population A	Hydroxychloroquinsulfat: 102,78 - 205,57 € Zusätzliche GKV-Kosten: 58,24 € Summe: 161,02 - 263,81 €	1.952.689,54 – 8.896.200,82 €
Sulfasalazin (als Monotherapie)	Population A	Sulfasalzin: 327,88 - 491,82 € Zusätzliche GKV-Kosten: 38,05 € Summe: 365,93 - 529,87 €	4.437.633,11 – 17.868.276,14 €
Triple-Kombination: MTX, Hydroxychloroquinsulfat und Sulfasalazin	Population A	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 €
Adalimumab (in Kombination mit MTX)	Population B/C	Adalimumab: 11.467,34 € Methotrexat[c]: 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 €
Adalimumab (als Monotherapie)	Population B/C	Adalimumab: 11.467,34 € zusätzliche GKV-Kosten: 204,01 € Summe: 11.671,35 €	1.042.730.080,35 – 2.556.445.818,60 €
Certolizumab Pegol (in Kombination mit MTX)	Population B/C	Certolizumab: 19.463,04 € Methotrexat[c]: 54,86 – 1.163,93 € zusätzliche GKV-Kosten: 345,01 € Summe: 19.862,91 – 20.971,98 €	1.774.572.242,31 – 4.593.618.611,28 €
Certolizumab Pegol (als Monotherapie)	Population B/C	Certolizumab: 19.463,04 € zusätzliche GKV-Kosten: 204,01 € Summe: 19.667,05 €	1.757.073.914,05 – 4.307.791.963,80 €
Etanercept (in Kombination mit MTX)	Population B/C	Etanercept: 18.328,18 € Methotrexat[c]: 54,86 – 1.163,93 € zusätzliche GKV-Kosten: 345,01 €	1.673.182.715,05 – 4.345.043.416,32 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro**	**Jahrestherapie-kosten GKV insgesamt in Euro[a]**
		Summe: 18.728,05 € - 19.837,12 €	
Etanercept (als Monotherapie)	Population B/C	Etanercept: 18.328,18 € zusätzliche GKV-Kosten: 204,01 Summe: 18.532,19 €	1.655.684.386,79 – 4.059.216.768,84 €
Tocilizumab (in Kombination mit MTX)	Population B/C	Tocilizumab: 22.084,44 € Methotrexat[c]: 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 €
Tocilizumab (als Monotherapie)	Population B/C	Tocilizumab: 22.084,44 € zusätzliche GKV-Kosten: 76,05 € Summe: 22.160,49 €	1.979.840.337,09 – 4.853.945.087,64 €
Sarilumab (in Kombination mit MTX)	Population B/C	Sarilumab: 17.232,76 € Methotrexat[c]: 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 €
Sarilumab (als Monotherapie)	Population B/C	Sarilumab: 17.232,76 € zusätzliche GKV-Kosten: 74,45 € Summe: 17.307,21 €	1.546.243.448,61 – 3.790.902.049,56 €
Baricitinib (in Kombination mit MTX)	Population B/C	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 €
Baricitinib (als Monotherapie)	Population B/C	Baricitinib: 14.880,71 € zusätzliche GKV-Kosten: 206,35 € Summe: 15.087,06 €	1.347.893.027,46 – 3.304.609.274,16 €
Tofacitinib (in Kombination mit MTX)	Population B/C	Tofacitinib: 13.828,09 € Methotrexat: 54,86 – 137,00 € zusätzliche GKV-Kosten: 328,75 €	1.269.687.489,70 – 3.130.865.538,24 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro**	**Jahrestherapie-kosten GKV insgesamt in Euro[a]**
		Summe: 14.211,70 - 14.293,84 €	
Tofacitinib (als Monotherapie)	Population B/C	Tofacitinib: 13.828,09 € zusätzliche GKV-Kosten: 206,35 € Summe: 14.034,44 €	1.253.850.904,04 – 3.074.047.599,84 €
Abatacept in Kombination mit MTX	Population B/C	Abatacept: 18.635,98 € Methotrexat[c]: 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 €
Golimumab in Kombination mit MTX	Population B/C	Golimumab: 20.688,12 € Methotrexat[c]: 54,86 – 1.163,93 € zusätzliche GKV-Kosten: 345,01 € Summe: 21.087,99 - 22.197,06 €	1.884.022.114,59 – 4.861.955.234,16 €
Rituximab in Kombination mit MTX	Population C	Rituximab: 6.708,08 - 13.416,16 € Methotrexat[c]: 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 €

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.

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.

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-7, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-15 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

b: Für Upadacitinib unter Berücksichtigung der Verordnung zur Änderung der ApBetrO und AMPreisV vom 9.10.2019

c: Untergrenze der Kosten für Methotrexat bilden Tabletten zu 7,5 mg die Obergrenze wird von den Spritzen zu 20 mg gebildet.

AmPreisV: Arzneimittelpreisverordnung; ApBetrO: Apothekenbetriebsordnung; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MTX: Methotrexat

Quelle: (5)

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die geschätzte Anzahl der von der GKV zu versorgenden Patienten im Anwendungsgebiet wurde in Abschnitt 3.2.4 mit 103.475 – 248.339 Patienten angegeben. Aufgrund des dynamischen Marktumfeldes kann der Versorgungsanteil von Upadacitinib nicht geschätzt werden. Die derzeitige medizinische Weiterentwicklung in der Indikation rheumatoide Arthritis und den damit einhergehenden bereits erfolgten und zu erwartenden Zulassungen von neuen Arzneimitteln lassen eine realistische Schätzung der Versorgungsanteile für Upadacitinib in den nächsten fünf Jahren nicht zu.

Im Hinblick auf den derzeitigen Behandlungsalgorithmus (siehe auch Abschnitt 3.2.2), soll die erstmalige Behandlung der RA in der Regel mit csDMARDs, erfolgen. MTX gilt aufgrund der gut belegten Wirksamkeit und Verträglichkeit als Intervention der ersten Wahl („anchor drug“). Kommt es im Zuge der initialen Therapie zum Verfehlen der Therapieziele, sollte die Art der Therapieeskalation nach der Krankheitsaktivität und möglicherweise vorliegenden ungünstigen Prognosefaktoren[7] gewählt werden. Bei moderater Krankheitsaktivität und der Abwesenheit ungünstiger Prognosefaktoren wird zunächst die Kombination mehrerer csDMARDs empfohlen. Bei Vorliegen hoher Krankheitsaktivität und ungünstiger Prognosefaktoren sollte die Therapie direkt auf eine Kombination aus einem csDMARD mit einem bDMARD oder einem tsDMARD eskaliert werden. Soweit es möglich ist, sollten bDMARDs und tsDMARDs dabei vorzugsweise mit MTX kombiniert werden, zudem weisen Studien darauf hin, dass eine derartige Kombinationstherapie einer Monotherapie mit bDMARDs oder tsDMARDs grundsätzlich vorzuziehen ist. Eine analoge Eskalation der Therapie ist ebenfalls dann vorzunehmen, wenn ursprünglich keine ungünstigen Prognosefaktoren bestanden und durch eine erste Anpassung der Behandlung auf mehrere csDMARDs die Therapieziele nach zwölf bzw. 24 Wochen ebenfalls nicht erreicht werden konnten (22). Im Anwendungsgebiet stehen den Ärzten teilweise seit Jahrzehnten etablierte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung.

[7] Ungünstige Prognosefaktoren:
- Nachweis von Autoantikörpern (z. B. RF, 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. CRS, ESR)
- Frühes Auftreten von Gelenkerosionen

Aufgrund dessen und wegen des komplexen Therapiealgorithmus ist, wie bereits zuvor beschrieben, eine umfassende quantitative Einschätzung der Entwicklung der Versorgungsanteile für Upadacitinib zu diesem Zeitpunkt nicht möglich.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es kann Mangels belastbarer Daten keine Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile und deren Einfluss auf die Jahrestherapiekosten erfolgen. Allerdings wird erwartet, dass in der Versorgungsrealität die Anzahl der mit Upadacitinib behandelten Patienten deutlich kleiner ist als die angegebene Zielpopulation.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Informationen zum Behandlungsmodus und Jahresverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels sowie der ZVT wurden den jeweiligen Fachinformationen und der S2e-Leitlinie zur Therapie der RA entnommen. Die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel beruhen auf dem Herstellerabgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers und den Rabatten nach § 130a SGB V. Die Kosten der ZVT basieren auf den Angaben der Lauer Taxe (Stand 01.11.2019) zu Preisen, Rabatten, verfügbaren Wirkstärken und Packungsgrößen. Die GOP der nicht medikamentösen Therapieoptionen sowie die Angaben zu zusätzlich anfallenden Kosten für

die GKV stammen aus dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab der KBV (Fassung vom 01. Oktober 2019). Die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr beruhen auf tatsächlich zu verabreichenden Dosen inklusive eventuell anfallendem Verwurf oder Rundung der Dosis. Zusätzlich wurden Informationen aus bestehenden Beschlüssen des G-BA zur frühen Nutzenbewertung in der Indikation RA herangezogen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Baricitinib 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4555/2017-09-21_AM-RL-XII_Baricitinib_D-279_TrG.pdf. [Zugriff am: 21.03.2019]
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sarilumab. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4803/2018-02-15_AM-RL-XII_Sarilumab_D-299_TrG.pdf. [Zugriff am: 21.03.2019]
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tofacitinib (Neubewertung nach Fristablauf). 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5381/2018-11-01_AM-RL-XII_Tofacitinib-erneute-NB_D-357_TrG.pdf. [Zugriff am: 21.03.2019]
4. Roche Registration GmbH. Fachinformation MabThera® i.v. Stand: Juli 2019.
5. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Herleitung der Kosten einer Updacitinib-Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapien. 2020.
6. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation RINVOQ® 15 mg Retardtabletten (Upadacitinib). Stand: Dezember 2019.
7. medac - Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation: medac - metex® 7,5 mg/10 mg Tabletten Stand: Mai 2019.
8. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Arava® 10 mg/20 mg/100 mg Filmtabletten (Leflunomid). Stand: April 2018.
9. Pfizer Pharma PFE GmbH. Fachinformation Azulfidine® RA 500 mg magensaftresistente Filmtabletten (Sulfasalazin). Stand: September 2019.
10. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Quensyl® 200 mg Filmtabletten (Hydroxychloroquinsulfat). Stand: April. 2019.

11. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen (Adalimumab). Stand: November 2019.
12. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Olumiant® 2 mg/4 mg Filmtabletten (Baricitinib). Stand: November 2019.
13. UCB Pharma GmbH. Fachinformation Cimzia® 200 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Certolizumab). Stand: Juli 2019.
14. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Enbrel® 25 mg/50 mg Injektionslösung im Fertigpen (Etanercept). Stand: Februar 2019.
15. Sanofi-Aventis Groupe. Fachinformation Kevzara® 150 mg/200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/Injektionslösung im Fertigpen (Sarilumab). Stand: August 2017.
16. Roche Registration GmbH. Fachinformation RoActemra® 162 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Tocilizumab). Stand: August 2019.
17. Pfizer Limited. Fachinformation Xeljanz® 5 mg/10 mg Filmtabletten (Tofacitinib). Stand: Juni 2019.
18. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Orencia® 125 mg Injektionslösung im Fertigpen (Abatacept). Stand: April 2019.
19. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation Simponi® 100 mg Injektionslösung Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze (Golimumab). Stand: April 2019.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 5.0 vom 10.07. 2017. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf. [Zugriff am: 21.03.2019]
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses Stand: 19. November 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1970/VerfO_2019-07-18_iK-2019-11-19.pdf. [Zugriff am: 03.12.2019]
22. Fiehn C, Holle J, Iking-Konert C, Leipe J, Weseloh C, Frerix M, et al. S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten. Z Rheumatol. 2018;77(Suppl 2):35-53.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben wurden der Fachinformation (FI) von Upadacitinib entnommen (1).

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^3, einer absoluten Neutrophilenzahl (absolute neutrophil count, ANC) von weniger als 1.000 Zellen/mm^3 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 der FI beschriebenen Laborwertabweichungen entsprechend normalisiert sind.

Tabelle 3-40: Überwachung der Laborparameter

Laborparameter	**Maßnahme**	**Überwachung**
Absolute Neutrophilenzahl (ANC)	Die Behandlung sollte bei einer ANC von < 1.000 Zellen/mm^3 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^3 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.	Zwölf Wochen nach Beginn der Behandlung, danach entsprechend den internationalen klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie
ALC: Absolute Lymphozytenzahl; ANC: Absolute Neutrophilenzahl.		

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).

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)

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

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:

- bei Patienten mit chronischen oder wiederkehrenden Infektionen
- bei Patienten mit Exposition gegenüber Tuberkulose
- bei Patienten mit einer schweren oder opportunistischen Infektion in der Anamnese
- bei Patienten, die in Gebieten mit endemischer Tuberkulose oder endemischen Mykosen gelebt oder solche Gebiete bereist haben, oder
- 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 TB-Screening 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 RA 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 ≤ 1 % der Patienten eine ANC von < 1 x 10^9 Zellen/l, eine ALC von < 0,5 x 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

< 1 x 10^9 Zellen/l, eine ALC von < 0,5 x 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 RA 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 LDL und des 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 Anstieg der Alanin- und Aspartat-Aminotransferasen 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 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.

Potentielle 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 Cmax 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.

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).

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 Dosis äquivalent 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.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Informationen wurden Annex IIB (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) der Produktinformation von Upadacitinib entnommen (2).

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2 der Produktinformation).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für Upadacitinib gibt es keinen Annex IV des EPAR. Die folgenden Informationen zu Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels wurden Annex IID der Produktinformation von Upadacitinib entnommen (2).

Risikomanagementplan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagementsystem geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor der Markteinführung von RINVOQ in jedem Mitgliedstaat muss der MAH Inhalt und Format des Schulungsprogramms, einschließlich Kommunikationsmedien, Vertriebsmodalitäten und anderer Aspekte des Programms, mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Das Programm zielt darauf ab, das Bewusstsein sowohl bei den Angehörigen von Gesundheitsberufen als auch bei den Patienten für die Risiken für schwere und opportunistische Infektionen, einschließlich TB und Herpes Zoster, sowie für Geburtsfehler (Risiko während der Schwangerschaft), major adverse cardiovascular events (MACE) und venöse Thromboembolie (VTE) und wie diese Risiken adressiert werden können zu erhöhen.

Der MAH muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem RINVOQ in Verkehr gebracht wird, alle Ärzte und Patienten/Pflegepersonal, die RINVOQ voraussichtlich verordnen, abgeben oder anwenden werden, das folgende Schulungspaket erhalten:

Das **Schulungsmaterial für Ärzte** soll Folgendes enthalten:

- Fachinformation
- Informationsbroschüre für Ärzte
- Patientenpass (PAC)

Die **Informationsbroschüre für Ärzte** muss die folgenden zentralen Elemente enthalten:

- Allgemeine Einleitung dazu, dass die Maßnahme für die Ärzte wichtige Informationen enthält, die das Gespräch mit den Patienten bei der Verordnung von Upadacitinib unterstützen.
- Die Broschüre informiert zudem über Maßnahmen, die ergriffen werden können, um das Risiko des Patienten im Hinblick auf die wichtigsten Sicherheitsaspekte von Upadacitinib zu verringern.
- Anweisung an die Ärzte, die Patienten über die Bedeutung des Patientenpasses zu informieren
- Risiko für schwere und opportunistische Infektionen einschließlich TB
    - Information über das Risiko von Infektionen während der Behandlung mit Upadacitinib
    - Einzelheiten, wie das Risiko von Infektionen reduziert werden kann, einschließlich spezifischer klinischer Maßnahmen (welche Laborparameter bei Therapiebeginn mit Upadacitinib eingehalten werden müssen, TB-Screening, Vervollständigen des Impfstatus des Patienten entsprechend der nationalen Leitlinien, sowie Unterbrechung der Behandlung mit Upadacitinib, falls sich eine Infektion entwickelt)
    - Informationen zur Vermeidung von Lebendimpfstoffen (z. B. Zostavax) vor und während der Behandlung mit Upadacitinib
    - Einzelheiten zu den Anzeichen/Symptomen einer Infektion, die dem Patient bekannt sein sollten, so dass der Patient schnell medizinische Hilfe aufsuchen kann
- Risiko für Herpes zoster
    - Information über das Risiko für Herpes zoster während der Behandlung mit Upadacitinib
    - Einzelheiten zu den Anzeichen/Symptomen einer Infektion, die dem Patienten bekannt sein sollten, so dass der Patient schnell medizinische Hilfe aufsuchen kann

- Risiko für Geburtsfehler
    - Informationen zu Teratogenität von Upadacitinib bei Tieren
    - Einzelheiten, wie das Risiko der Gefährdung während der Schwangerschaft bei Frauen im gebährfähigen Alter reduziert werden kann: Upadacitinib ist während der Schwangerschaft kontraindiziert; Frauen im gebährfähigen Alter müssen sowohl während der Behandlung als auch bis zu vier Wochen nach der letzten Dosis von Upadacitinib zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden und die Patientinnen werden aufgefordert, unverzüglich den Arzt zu informieren, wenn sie vermuten schwanger zu sein oder die Schwangerschaft bestätigt wurde.
- Risiko für MACE
    - Information über das erhöhte Risiko für MACE bei RA-Patienten und die Notwendigkeit, typische kardiovaskuläre Risikofaktoren (z. B. Hypertonie, Hyperlipidämie) bei der Behandlung von RA-Patienten zu berücksichtigen
    - Information über das Risiko für MACE während der Behandlung mit Upadacitinib
    - Information über das Risiko für Hyperlipidämie während der Behandlung mit Upadacitinib
    - Details zur Überwachung der Lipidwerte und der Behandlung von erhöhten Lipidwerten entsprechend der medizinischen Guidelines
- Risiko für VTE
    - Beispiele für Risikofaktoren, die einen Patienten möglicherweise einem erhöhten Risiko für VTE aussetzen und bei denen während der Behandlung mit Upadacitinib Vorsicht angebracht ist
    - Information über das Risiko für VTE während der Behandlung mit Upadacitinib
    - Information über die Erfordernis die Behandlung mit Upadacitinib zu unterbrechen, und einer angemessenen Behandlung der VTE falls sich klinische Symptome einer tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie entwickeln.
- Anweisungen für den Zugriff auf digitale Informationen für Angehörige von Gesundheitsberufen
- Anweisungen zur Meldung von Unerwünschten Ereignissen

Das I**nformationspaket für Patienten** soll folgendes enthalten:

- Packungsbeilage

- Patientenpass

Der **Patientenpass** muss die folgenden zentralen Elemente enthalten:

- Kontaktdaten des Upadacitinib verordnenden Arztes
- Hinweis, dass der Patient den Patientenpass jederzeit mit sich führen und den Angehörigen von Gesundheitsberufen, die an seiner Behandlung beteiligt sind (d. h. andere Ärzte als der Upadacitinib verordnende Arzt, Mitarbeiter in der Notaufnahme usw.), zeigen muss
- Beschreibung der Anzeichen/Symptome von Infektionen, auf die der Patient achten muss, so dass er medizinische Hilfe beim Arzt einholen kann:
- Absatz zur Information von Patienten und Angehörigen von Gesundheitsberufen über das Risiko von Lebendimpfstoffen während der Behandlung mit Upadacitinib
- Beschreibung spezifischer Risiken, um das Bewusstsein der Patienten und der an der Versorgung beteiligten Angehörigen von Gesundheitsberufen zu erhöhen, darunter:
- Erhöhung der Plasmalipide und Notwendigkeit einer Überwachung und Lipid senkenden Behandlung
- Erinnerung, dass Verhütungsmethoden angewendet werden müssen, dass Upadacitinib in der Schwangerschaft kontraindiziert ist und dass der Arzt informiert werden muss, wenn während der Behandlung mit Upadacitinib eine Schwangerschaft eintritt
- Beschreibung der Anzeichen/Symptome einer tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie, die dem Patienten bekannt sein sollten, so dass der Patient medizinische Hilfe beim Arzt einholen kann

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities"), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Identifizierte und potentielle Risiken bei der Anwendung von Upadacitinib und die entsprechenden Maßnahmen zur Risikominimierung wurden dem aktuellen RMP entnommen (3) und sind in Tabelle 3-41 aufgeführt.

Tabelle 3-41: Identifizierte und potentielle Risiken bei der Anwendung von Upadacitinib und entsprechende Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	**Routine Maßnahmen zur Risikominimierung**
Schwerwiegende und opportunistische Infektionen einschließlich Tuberkulose	<u>Routinemäßige Kommunikation von Risiken</u> • Abschnitt 4.4 der Produktkennzeichnung (FI) fasst das Risiko zusammen und weist auf Möglichkeiten der Risikominimierung hin. • Die Packungsbeilage beschreibt das Risiko einer Virus-Reaktivierung durch eine RINVOQ-Therapie und enthält einen Warnhinweis für Patienten mit einer Infektion oder wiederkehrenden Infektion, vor und während der Therapie mit RINVOQ ihren Arzt oder Apotheker zu konsultieren. • Die Packungsbeilage empfiehlt Patienten mit aktiver Tuberkulose (TB) RINVOQ nicht einzunehmen und sie enthält einen Warnhinweis für Patienten mit vorangegangener TB-Infektion oder für Patienten mit Kontakt zu TB-Patienten, ihren Arzt oder Apotheker vor und während der Behandlung mit RINVOQ zu konsultieren. <u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die ein bestimmtes klinisches Vorgehen empfehlen:</u> • Abschnitt 4.2 der FI beschreibt Grenzwerte für die Lymphozyten- und Neutrophilenzahl und ab welchem Grenzwert eine Upadacitinib-Therapie nicht begonnen werden sollte. • Abschnitt 4.2 der FI beschreibt Richtlinien für eine Therapieunterbrechung, die auf der absoluten Lymphozytenzahl und der absoluten Neutrophilenzahl basieren. • Abschnitt 4.3 der FI weist darauf hin, dass Upadacitinib bei Patienten mit aktiver TB oder aktiver, schwerer Infektion kontrainduziert ist. • FI Abschnitt 4.4 besagt, dass Patienten hinsichtlich Anzeichen und Symptomen einer sich neu entwickelnden Infektion während und nach der Behandlung mit Upadacitinib genau überwacht werden sollten und dass die Therapie mit Upadacitinib bei Auftreten einer schweren oder opportunistischen Infektion unterbrochen werden soll. • FI Abschnitt 4.4 empfiehlt, die Risiken und Vorteile einer Upadacitinib-Therapie bei Patienten mit aktiven, chronischen oder wiederkehrenden Infektionen zu berücksichtigen. o Patienten, bei denen während einer Upadacitinib-Behandlung eine neue Infektion auftritt, sollten einer sofortigen und vollständigen diagnostischen Untersuchung unterzogen werden, die für immunsupprimierte Patienten geeignet ist. o Vor Therapiebeginn wird eine Voruntersuchung auf eine TB-Infektion empfohlen und Upadacitinib sollte bei einer diagnostizierten aktiven TB nicht verabreicht werden. Eine TB-Therapie sollte vor Therapiebeginn mit Upadacitinib bei Patienten mit unbehandelter latenter TB

Sicherheitsbedenken	Routine Maßnahmen zur Risikominimierung
	oder bei Patienten mit Risikofaktoren für eine TB-Infektion in Betracht gezogen werden. Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: • Verschreibungspflichtige Medikamente
Gürtelrose (Herpes Zoster)	Routinemäßige Kommunikation von Risiken: • Abschnitt 4.4 der FI beschreibt das Risiko einer viralen Reaktivierung wie beispielsweise Gürtelrose. • Abschnitt 4.8 der FI beschreibt die Ergebnisse klinischer Studien zu Upadacitinib. • Die Packungsbeilage enthält einen Warnhinweis, dass Patienten mit einer Infektion oder einer wiederkehrenden Infektion ihren Arzt oder Apotheker vor und während der Behandlung mit RINVOQ konsultieren sollen und beschreibt das Risiko einer viralen Reaktivierung. • Die Packungsbeilage enthält einen Warnhinweis, dass Patienten mit einer Herpes Zoster (Gürtelrose) Infektion bei Auftreten eines schmerzhaften Hautausschlags mit Blasenbildung ihren Arzt informieren sollen, da dies Anzeichen einer Gürtelrose sein können. Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die ein bestimmtes klinisches Vorgehen empfehlen: • Abschnitt 4.4 der FI empfiehlt, dass bei Patienten mit auftretendem Herpes Zoster bis zum Abklingen eine Unterbrechung der Upadacitinib-Therapie in Betracht gezogen wird. Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: • Verschreibungspflichtige Medikamente
Malignome	Routinemäßige Kommunikation von Risiken: • Abschnitt 4.4 der FI beschreibt das Risiko für Patienten mit RA und gibt an, dass es zwar aktuell nur begrenzte klinische Daten zu Upadacitinib gibt, momentan aber Langzeitstudien laufen. • Die Packungsbeilage enthält einen Warnhinweis, dass Krebspatienten, Patienten die eine neue Läsion oder eine Hautveränderung aufweisen oder ein hohes Risiko für Hautkrebs haben, ihren Arzt oder Apotheker aufsuchen sollten. Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die ein bestimmtes klinisches Vorgehen empfehlen: • Abschnitt 4.4 der FI empfiehlt eine regelmäßige Hautuntersuchung bei Patienten mit erhöhtem Hautkrebsrisiko. Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: • Verschreibungspflichtige Medikamente
Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis	Routinemäßige Kommunikation von Risiken: • Abschnitt 4.4 der FI beschreibt die Wirkung von Upadacitinib auf den Lipidstoffwechsel und dass die Auswirkungen einer Upadacitinib-Therapie auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität nicht ermittelt wurde. • Abschnitt 4.4 der FI enthält einen Abschnitt zum

Sicherheitsbedenken	Routine Maßnahmen zur Risikominimierung
	kardiovaskulären Risiko mit der Beschreibung eines erhöhten kardiovaskulären Risikos bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und dem notwendigen Umgang mit kardiovaskulären Risikofaktoren als Teil der üblichen Standardversorgung. Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die ein bestimmtes klinisches Vorgehen empfehlen: • Abschnitt 4.2 beschreibt die Beobachtung von Lipidparametern nach Beginn der Upadacitinib-Behandlung. • Die Packungsbeilage enthält einen Warnhinweis, dass Patienten mit Herzproblemen, hohem Blutdruck oder hohem Cholesterol ihren Arzt oder Apotheker vor und während der Behandlung mit RINVOQ konsultieren sollen. Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: • Verschreibungspflichtige Medikamente
Venöse thromboembolische Ereignisse (tiefe Venenthrombose und Lungenembolie)	Routinemäßige Kommunikation von Risiken: • Abschnitt 4.4 der FI weist darauf hin, dass Fälle einer tiefen Venenthrombose und einer Lungenembolie bei Patienten, die JAK-Inhibitoren mitunter Upadacitinib erhalten haben, berichtet worden sind. • Die Packungsbeilage enthält einen Warnhinweis, dass Patienten, die eine tiefe Venenthrombose in den Beinen oder eine Lungenembolie hatten, ihren Arzt oder Apotheker vor und während der Behandlung mit RINVOQ konsultieren sollten. Außerdem wird empfohlen, dass Patienten ihren Arzt über schmerzende, geschwollene Beine, Schmerzen in der Brust oder über Kurzatmigkeit informieren. Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die ein bestimmtes klinisches Vorgehen empfehlen: • Abschnitt 4.4 empfiehlt, dass Upadacitinib bei Patienten mit einem Risiko für eine tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie mit Vorsicht angewendet werden soll. Zu den zu berücksichtigenden Risikofaktoren für eine tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie gehören das Alter, Fettleibigkeit, eine medizinische Vorgeschichte einer tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie, Patienten, die sich einer größeren Operation unterziehen mussten und eine länger andauernde Immobilität. • Abschnitt 4.4 empfiehlt, dass beim Auftreten klinischer Symptome einer tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie eine Upadacitinib-Behandlung abgebrochen und die Patienten unverzüglich untersucht und entsprechend behandelt werden sollten. Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: • Verschreibungspflichtige Medikamente
Gastrointestinale Perforation	Routinemäßige Kommunikation von Risiken: • Keine Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die ein bestimmtes klinisches Vorgehen empfehlen: • Keine Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:

Sicherheitsbedenken	**Routine Maßnahmen zur Risikominimierung**
	• Verschreibungspflichtige Medikamente
Medikamenten-induzierte Leberschäden	Routinemäßige Kommunikation von Risiken: • Abschnitt 4.4 der FI: beschreibt die Wirkung von Upadacitinib auf Transaminasen. Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die ein bestimmtes klinisches Vorgehen empfehlen: • Abschnitt 4.4 der FI empfiehlt eine sofortige Untersuchung der Ursache für erhöhte Leberenzymwerte, um mögliche Medikamenten-induzierte Leberschäden zu identifizieren. • Abschnitt 4.4 der FI weist daraufhin, dass falls bei einer routinemäßigen Patientenuntersuchung erhöhte Alanin-Transaminase- oder Aspartat-Transaminase-Werte beobachtet werden und ein Verdacht auf Medikamenten-bedingte Leberschäden besteht, Upadacitinib abgesetzt werden sollte, bis diese Diagnose ausgeschlossen ist. Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: • Verschreibungspflichtige Medikamente
Fötale Fehlbildung nach Exposition in der Gebärmutter	Routinemäßige Kommunikation von Risiken: • Abschnitt 4.6 der FI beschreibt die teratogenen Wirkungen von Upadacitinib in Labortieren, und gibt an, dass es keine oder nur sehr begrenzte Daten hinsichtlich der Verwendung von Upadacitinib bei schwangeren Frauen gibt. • Die Packungsbeilage weist darauf hin, dass RINVOQ nicht von Schwangeren eingenommen werden darf und dass Patientinnen, die während der Behandlung mit RINVOQ schwanger werden, ihren Arzt umgehend konsultieren sollen. Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die ein bestimmtes klinisches Vorgehen empfehlen: • Die Abschnitte 4.3 und 4.6 der FI weisen darauf hin, dass Upadacitinib bei Schwangerschaft kontraindiziert ist. • Abschnitt 4.6 der FI und die Packungsbeilage empfehlen die Verwendung einer wirksamen Schwangerschaftsverhütung. Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: • Verschreibungspflichtige Medikamente
Anwendung bei sehr alten Menschen (≥ 75 Jahre alt)	Routinemäßige Kommunikation von Risiken: • Abschnitt 4.2 der FI erklärt, dass es nur begrenzte Daten von Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter gibt. • Abschnitt 4.8 der FI erklärt, dass trotz begrenzter Datenlage ein höherer Anteil an schweren Infektionen bei Patienten ≥ 75 Jahre auftrat. Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die ein bestimmtes klinisches Vorgehen empfehlen: • Abschnitt 4.4 der FI erklärt, dass aufgrund der erhöhten Inzidenz für Infektionen bei älteren Patienten ≥ 75 Jahre die Behandlung mit Vorsicht durchgeführt werden sollte. Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: • Verschreibungspflichtige Medikamente
Einfluss auf die Wirksamkeit	Routinemäßige Kommunikation von Risiken:

Sicherheitsbedenken	**Routine Maßnahmen zur Risikominimierung**
der Impfung	• Abschnitt 4.4 der FI weist daraufhin, dass keine Daten zur Impfeffizienz mit Lebend- oder inaktivierten Impfstoffen bei Patienten unter Upadacitinib-Therapie vorliegen. <u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die ein bestimmtes klinisches Vorgehen empfehlen:</u> • Abschnitt 4.4 der FI besagt, dass die Verwendung von lebenden, abgeschwächten Impfstoffen während oder unmittelbar vor der Upadacitinib-Therapie nicht empfohlen wird. • Abschnitt 4.4 der FI weist daraufhin, dass vor dem Therapiebeginn mit Upadacitinib empfohlen wird, alle Impfungen in Übereinstimmung mit den aktuellen Impfrichtlinien durchzuführen bzw. aufzufrischen. <u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> • Verschreibungspflichtige Medikamente
Anwendung bei Patienten mit Nachweis einer unbehandelten chronischen Infektion mit Hepatitis B oder Hepatitis C	<u>Routinemäßige Kommunikation von Risiken:</u> • Abschnitt 4.4 der FI beschreibt das Risiko einer viralen Reaktivierung. • Die Packungsbeilage enthält den Warnhinweis, dass Patienten, die jemals mit Hepatitis B oder C infiziert waren, ihren Arzt oder Apotheker vor und während der Behandlung mit RINVOQ konsultieren sollten. <u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die ein bestimmtes klinisches Vorgehen empfehlen:</u> • Abschnitt 4.4 der FI beschreibt die Notwendigkeit eines Screenings und Konsultation eines Hepatologen, wenn HBV-DNA nachgewiesen wurde. <u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> • Verschreibungspflichtige Medikamente
Anwendung bei Patienten mit moderater Leberinsuffizienz	<u>Routinemäßige Kommunikation von Risiken:</u> • Abschnitt 4.2 der FI beschreibt die Anwendung bei Patienten mit Leberinsuffizienz. <u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die ein bestimmtes klinisches Vorgehen empfehlen:</u> • Abschnitt 4.2 der FI besagt, dass Upadacitinib nicht bei Patienten mit schwerer (Child-Pugh C) Leberinsuffizienz eingesetzt werden soll. • Abschnitt 4.3 der FI weist darauf hin, dass Upadacitinib bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz kontraindiziert ist. • Die Packungsbeilage empfiehlt, dass Patienten mit schweren Leberproblemen kein RINVOQ einnehmen sollten und enthält den Warnhinweis, dass Patienten vor und während der Behandlung mit RINVOQ ihren Arzt oder Apotheker konsultieren sollten, falls ihre Leberfunktion beeinträchtigt ist. <u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> • Verschreibungspflichtige Medikamente
Anwendung bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz	<u>Routinemäßige Kommunikation von Risiken:</u> • Abschnitt 4.2 der FI beschreibt die Anwendung bei Patienten mit Niereninsuffizienz.

Sicherheitsbedenken	**Routine Maßnahmen zur Risikominimierung**
	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die ein bestimmtes klinisches Vorgehen empfehlen: • Abschnitt 4.2 der FI besagt, dass Upadacitinib mit Vorsicht bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz eingesetzt werden soll. Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: • Verschreibungspflichtige Medikamente
Langfristige Sicherheit	Routinemäßige Kommunikation von Risiken: • Abschnitt 4.4 der FI gibt an, dass die klinischen Daten zu Upadacitinib im Zusammenhang mit Malignome aktuell begrenzt sind, aber Langzeitstudien dazu laufen. Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die ein bestimmtes klinisches Vorgehen empfehlen: • keine Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: • Verschreibungspflichtige Medikamente
FI: Fachinformation; HBV: Hepatitis-B-Virus; JAK: Januskinase; TB: Tuberkulose	

Der RMP enthält darüber hinaus eine Übersicht an laufenden oder geplanten Studien, um die identifizierten Risiken weiter zu minimieren. Diese sind in Tabelle 3-42 zusammengefasst.

Tabelle 3-42: Übersicht zu laufenden oder geplanten Studien, um die identifizierten Risiken weiter zu minimieren

Studienname/ Status	**Zusammenfassung der Ziele**	**Adressierte Sicherheits-bedenken**	**Meilensteine**	**Fälligkeitsdatum**
Kategorie 1 – Zusätzlich auferlegte obligatorische Pharmakovigilanzaktivitäten, die Bedingungen für die Zulassung sind				
Nicht zutreffend	--	--	--	--
Kategorie 2 – Zusätzlich auferlegte obligatorische Pharmakovigilanzaktivitäten, die besondere Verpflichtungen im Rahmen einer bedingten Zulassung oder einer Genehmigung für das Inverkehrbringen unter außergewöhnlichen Umständen darstellen.				
Nicht zutreffend	--	--	--	--
Kategorie 3 – Zusätzlich erforderliche Pharmakovigilanzaktivitäten				
Impfung Teilstudie/ laufende Studie	Beurteilung des Einflusses der Upadacitinib-Behandlung (15 mg QD oder 30 mg QD) mit stabilem MTX Hintergrund auf immunologisches Ansprechen nach der Verabreichung des Pneumo-kokken-Impfstoffes Prevnar 13® in Patienten mit	Fehlende Information: Einfluss auf Wirksamkeit der Impfung	Finale Ergebnisse der Impf-Teilstudie	31. Dezember 2020

Studienname/ Status	**Zusammenfassung der Ziele**	**Adressierte Sicherheits-bedenken**	**Meilensteine**	**Fälligkeitsdatum**
	rheumatoider Arthritis (RA).			
Langfristige Sicherheitsstudien zur Anwendung von Upadacitinib in RA-Patienten in Europa/ geplant	Bewertung der Sicherheit von Upadacitinib bei Patienten mit RA, die eine routinemäßige klinische Versorgung erhalten.	Wesentliches identifiziertes Risiko: schwere und opportunistische Infektionen einschließlich TB und Herpes Zoster Wesentliche potentielle Risiken: Malignome; MACE; VTEs, GI Perforation und DILI Fehlende Informationen: Anwendung bei sehr alten Menschen (≥ 75 Jahre), bei Patienten mit unbehandelten chronischen Infektionen wie Hepatitis B oder C; bei Patienten mit moderater Leberinsuffizienz oder schweren Niereninsuffizienz sowie die langfristige Sicherheit.	• Protokoll-entwurf • Zwischen-bericht • Finaler Studien-bericht	• Innerhalb von 3 Monaten nach der Entscheidung der EU-Kommission • Etwa 5 Jahre nach der Verfügbarkeit auf dem Markt (31. März 2025) • Mindestens 10 Jahre nach der Produkt-einführung (31. März 2030)
Langfristige Sicherheitsstudien zur Anwendung von Upadacitinib in RA-Patienten in Europa/geplant	Vergleich der Häufigkeit von Malignomen (außer NMSC), NMSC, MACE, VTE und schwere Infektionen in erwachsenen RA-Patienten, die im Rahmen der klinischen Routinebehandlung Upadacitinib erhalten haben, mit Patienten, die mit einem Biopharmazeutikum zur Behandlung der RA	Wesentliches identifiziertes Risiko: schwere und opportunistische Infektionen einschließlich TB und Herpes Zoster Wesentliche potentielle Risiken: Malignome; MACE; VTEs, GI	• Protokollent wurf • Aktualisier-ung der Prävalenz von Baseline	• Innerhalb von 3 Monaten nach der Entscheidung der EU-Kommission • Innerhalb der ersten 2 Jahre jährlich und anschließend

Studienname/ Status	**Zusammenfassung der Ziele**	**Adressierte Sicherheits-bedenken**	**Meilensteine**	**Fälligkeitsdatum**
	erhalten haben. Beschreibung der Inzidenzrate von Herpes Zoster, opportunistischen Infektionen wie TB, GI-Perforation und Anzeichen von DILI. Beschreibung der Inzidenz der oben erwähnten Befunde in sehr alten Menschen (≥ 75 Jahre) Charakterisierung von klinischen VTE-Risikofaktoren und Baseline Biomarkern in einer Teilstudie mit neuen Patienten, die mit Upadacitinib bzw. Biologika im Vergleichsarm behandelt werden.	Perforation und DILI Fehlende Informationen: Anwendung bei sehr alten Menschen (≥ 75 Jahre) und die langfristige Sicherheit	Biomarkern und klinischen Risiko-faktoren innerhalb des regelmäßig aktualisierten Sicherheits-berichtes (PSUR) • Zwischen-bericht • Finaler Studien-bericht	in Übereinstimmung mit dem PSUR Berichtszeit-plan • Etwa 3 Jahre nach der Genehmigung (31. März 2023) • Etwa 13 Jahre nach der Genehmigung (31. März 2033)
Studie zur Upadacitinib-Arzneimittelverwendung für die Bewertung der Wirksamkeit der zusätzlichen Maßnahmen zur Risiko-minimierung	Beschreibung der Basiseigenschaften neuer Upadacitinib-Patienten (z. B. Demographie, Krankengeschichte, Krankheit im Zusammenhang mit Upadacitinib und gleichzeitiger Einnahme weiterer Medikamente) und zum Vergleich auf ähnliche Weise eine Beschreibung neuer Patienten eines bDMARD. Bewertung der Wirksamkeit der zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung, einschließlich: Quantifizierung der Upadacitinib-Anwendung bei Patienten, die ein hohes Risiko für VTEs aufweisen und bei Patienten, die aktuell gegen eine aktive TB	Wesentliches identifiziertes Risiko: schwere und opportunistische Infektionen einschließlich TB und Herpes Zoster Wesentliche potentielle Risiken: MACE; VTEs, und fötale Fehlbildung nach Exposition in der Gebärmutter	• Protokoll-entwurf • Finaler Studien-bericht	• Innerhalb von 3 Monaten nach der Entscheidung der EU-Kommission • Voraussicht-lich 30. September 2024

Studienname/ Status	Zusammenfassung der Ziele	Adressierte Sicherheits-bedenken	Meilensteine	Fälligkeitsdatum
	behandelt werden. Quantifizierung der Anzahl an Schwangeren zu Beginn der Behandlung oder der Patientinnen, die während der Upadacitinib-Behandlung schwanger werden. Beschreibung der Einhaltung von Empfehlungen für Patientenscreening und Laboruntersuchung durch verschreibende Ärzte.			
Verlängerung der Langzeitstudie Teil der Studie M13-542/laufende Studie	Bewertung der langfristigen Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Upadacitinib 30 mg QD und 15 mg QD in RA-Patienten, die die Periode 1 beendet haben.	Erhebliches identifiziertes Risiko: schwere und opportunistische Infektionen einschließlich TB und Herpes Zoster Wesentliche potentielle Risiken: Malignome, MACE; VTEs, GI Perforation; DILI und fötale Fehlbildung nach Exposition in der Gebärmutter Fehlende Information: langfristige Sicherheit	Finaler Studienbericht	30. September 2022
Verlängerung der Langzeitstudie Teil der Studie M13-549/laufende Studie	Bewertung der langfristigen Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Upadacitinib 30 mg QD und 15 mg QD in RA-Patienten, die die Periode 1 beendet haben.	Wesentliches identifiziertes Risiko: schwere und opportunistische Infektionen einschließlich TB und Herpes Zoster Wesentliche potentielle Risiken: Malignome, MACE; VTEs, GI	Finaler Studienbericht	30. September 2022

Studienname/ Status	**Zusammenfassung der Ziele**	**Adressierte Sicherheits-bedenken**	**Meilensteine**	**Fälligkeitsdatum**
		Perforation; DILI und fötale Fehlbildung nach Exposition in der Gebärmutter Fehlende Information: langfristige Sicherheit		
Verlängerung der Langzeitstudie Teil der Studie M14-465/laufende Studie	Bewertung der langfristigen Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Upadacitinib 15 mg QD in RA-Patienten, die die Periode 1 beendet haben.	Wesentliches identifiziertes Risiko: schwere und opportunistische Infektionen einschließlich TB und Herpes Zoster Wesentliche potentielle Risiken: Malignome, MACE; VTEs, GI Perforation; DILI und fötale Fehlbildung nach Exposition in der Gebärmutter Fehlende Information: langfristige Sicherheit	Finaler Studienbericht	31. März 2023
Verlängerung der Langzeitstudie Teil der Studie M15-555/laufende Studie	Bewertung der langfristigen Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Upadacitinib 30 mg QD und 15 mg QD in RA-Patienten, die die Periode 1 beendet haben.	Wesentliches identifiziertes Risiko: schwere und opportunistische Infektionen einschließlich TB und Herpes Zoster Wesentliche potentielle Risiken: Malignome, MACE; VTEs, GI Perforation; DILI und fötale Fehlbildung nach Exposition in der Gebärmutter	Finaler Studienbericht	31. März 2023

Studienname/ Status	**Zusammenfassung der Ziele**	**Adressierte Sicherheits-bedenken**	**Meilensteine**	**Fälligkeitsdatum**
		Fehlende Information: langfristige Sicherheit		
Verlängerung der Langzeitstudie Teil der Studie M13-545/laufende Studie	Bewertung der langfristigen Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Upadacitinib 7,5 mg QD (nur bei Patienten in Japan), 15 mg QD und 30 mg QD in RA-Patienten, die die Periode 1 beendet haben.	Wesentliches identifiziertes Risiko: schwere und opportunistische Infektionen einschließlich TB und Herpes Zoster Wesentliche potentielle Risiken: Malignome, MACE; VTEs, GI Perforation; DILI und fötale Fehlbildung nach Exposition in der Gebärmutter Fehlende Information: langfristige Sicherheit	Finaler Studienbericht	30. Juni 2023

bDMARD: biologisches DMARD; DILI: Arzneimittelinduzierte Leberschäden; DMARD: Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GI-Perforation: Perforation des Gastrointestinaltrakts; MACE: major adverse cardiovascular events; MTX: Methotrexat; NMSC: nicht melanomer Hautkrebs; PSUR: Regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht; QD: Einmal täglich; RA: Rheumatoide Arthritis; TB: Tuberkulose; VTE: venöse Thromboembolie

Es sind keine Wirksamkeitsstudien zu Upadacitinib nach der Zulassung geplant.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 wurden der FI, der Produktinformation und dem aktuellen RMP von Upadacitinib entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation RINVOQ® 15 mg Retardtabletten (Upadacitinib). Stand: Dezember 2019.
2. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Produktinformation RINVOQ® (Upadacitinib) Stand: November 2019.
3. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Core/EU Risk Management Plan for RINVOQ (Upadacitinib) Version 1.6 - Data Lock Point 13 Sep 2018 - Date of draft sign off: October 2019.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-43 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-43 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-43: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Tuberkulose-Screening: GOP 32670 quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon-gamma Freisetzung GOP 34241 Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane	Vor Therapiebeginn mit Upadacitinib ist ein Tuberkulose(TB)-Screening durchzuführen. Upadacitinib darf nicht bei Patienten mit aktiver TB angewendet werden (S. 5, Abschnitt 4.4 der FI)	ja
2	Hepatitis-Screening: GOP 32781 Nachweis von HBs-Antigen GOP 32614 HBc-Antikörper GOP 32617 HBs-Antikörper	Vor Beginn und während einer Therapie mit Upadacitinib sollte ein Screening auf eine virale Hepatitis und die Überwachung einer möglichen Reaktivierung durchgeführt werden (S. 5, Abschnitt 4.4 der FI)	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
	GOP 32612 Hepatitis-A-Virus-Antikörper GOP 32618 Hepatitis-C-Virus-Antikörper GOP 32823 Hepatitis-B-Virus-DNA quantitativ		
3	Blutstatus: GOP 32122 vollständiger Blutstatus	Die Behandlung sollte bei Patienten mit einer absoluten Lymphozytenzahl (ALC) von weniger als 500 Zellen/mm3, einer absoluten Neutrophilenzahl (ANC) von weniger als 1.000 Zellen/mm3 oder einem Hämoglobinspiegel von weniger als 8 g/dl nicht begonnen werden. […]. Eine Unterbrechung der Behandlung kann erforderlich sein, bis die […] Laborwertabweichungen entsprechend normalisiert sind (S. 2, Abschnitt 4.2 der FI). Bestimmung der Werte vor Beginn und während der Behandlung entsprechend der routinemäßigen Untersuchung des Patienten.	ja
4	Leberwerte: GOP 32071 (gamma-GT) GOP 32068 (AP) GOP 32070 (GPT) GOP 32069 (GOT) Kontrolle leberbezogener Enzyme	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 (S. 6, Abschnitt 4.4 der FI)	ja
5	Cholesterin: GOP 32060 Cholesterin (gesamt) GOP 32061 HDL-Cholesterin GOP 32062 LDL-Cholesterin	Eine Unterbrechung der Behandlung kann erforderlich sein, bis die Laborwertabweichungen (Lipide) entsprechend normalisiert sind. Die Patienten sollten entsprechend den internationalen klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie behandelt werden (S. 3, Abschnitt 4.2, Tabelle 1. Überwachung der Laborparameter der FI) Überwachung: Zwölf Wochen nach Beginn der Behandlung, danach entsprechend den internationalen klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie.	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
ALC: Absolute Lymphozytenzahl; ANC: Absolute Neutrophilenzahl; AP: Alkalische Phosphate; GOP: Gebührenordnungsposition; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transferase; GT: Glutamyl-Transferase; HBs-Antigen: Hepatitis-B-Virus-Oberflächenantigen; HDL: high density lipoprotein; LDL: Low density lipoprotein; TB: Tuberkulose.			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Dezember 2019 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-43, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-43 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

2019/Q4.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation RINVOQ® 15 mg Retardtabletten (Upadacitinib). Stand: Dezember 2019.