Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Upadacitinib (RINVOQ®)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 3 A

Zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis (PsA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere 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

Inhaltsverzeichnis

| | | Seite |
|------------|---------------------------------------------------------------------------|-------|
| Inhaltsvei | rzeichnis | 2 |
| | erzeichnis | |
| | gsverzeichnis | |
| | ngsverzeichnis | |
| 3 Mod | lul 3 – allgemeine Informationen | 9 |
| | estimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie | |
| | Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie | |
| | Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie | |
| | Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 | |
| | Referenzliste für Abschnitt 3.1 | |
| 3.2 A | nzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | |
| 3.2.1 | Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation | |
| 3.2.2 | ι | |
| 3.2.3 | Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland | 39 |
| | Anzahl der Patienten in der Zielpopulation | 42 |
| 3.2.5 | Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem | |
| | Zusatznutzen | |
| 3.2.6 | Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 | 47 |
| | Referenzliste für Abschnitt 3.2 | |
| 3.3 K | osten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 58 |
| 3.3.1 | Angaben zur Behandlungsdauer | 58 |
| 3.3.2 | Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die | |
| | zweckmäßige Vergleichstherapie | |
| 3.3.3 | Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßig | en |
| | Vergleichstherapie | 68 |
| 3.3.4 | Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | |
| 3.3.5 | Angaben zu Jahrestherapiekosten | 80 |
| 3.3.6 | Angaben zu Versorgungsanteilen | 82 |
| 3.3.7 | Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 | 83 |
| 3.3.8 | Referenzliste für Abschnitt 3.3 | 84 |
| 3.4 A | nforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 86 |
| 3.4.1 | Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation | 86 |
| 3.4.2 | Bedingungen für das Inverkehrbringen | 94 |
| 3.4.3 | Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsat | tz |
| | des Arzneimittels | 95 |
| 3.4.4 | Informationen zum Risk-Management-Plan | 99 |
| 3.4.5 | Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 111 |
| 3.4.6 | Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 | 111 |
| | | |
| | ngaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen | |
| | ewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b | |
| | atz 5 SGB V | 113 |
| | Referenzliste für Abschnitt 3.5 | 116 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Tabelle 3-1: Klinische Merkmale von PsA, RA und Arthrose | 23 |
| Tabelle 3-2: Klinische Merkmale unterschiedlicher Spondyloarthritiden | 23 |
| Tabelle 3-3: CASPAR-Klassifikationskriterien zur Diagnose einer PsA | 24 |
| Tabelle 3-4: ICD-10-GM | 26 |
| Tabelle 3-5: Übersicht der SELECT-PsA-Studien | 37 |
| Tabelle 3-6: Inzidenzraten für die PsA | 41 |
| Tabelle 3-7: 5-Jahresprognose für die 1-Jahresprävalenz der (aktiven) PsA in der deutschen Gesamtbevölkerung | 42 |
| Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation | 43 |
| Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) | 46 |
| Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 59 |
| Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 63 |
| Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 65 |
| Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 68 |
| Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | |
| Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit | |
| Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) | 76 |
| Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) | |
| Tabelle 3-18: Überwachung der Laborparameter | 87 |
| Tabelle 3-19: Identifizierte und potentielle Risiken bei der Anwendung von Upadacitinit und entsprechende Maßnahmen zur Risikominimierung | |
| Tabelle 3-20: Übersicht zu laufenden oder geplanten Studien, um die identifizierten Risiken weiter zu minimieren | 104 |
| Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation dezu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind | |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Abbildung 1: Unterschiedliche klinische Manifestationen der PsA und die involvierten Zytokine | 17 |
| Abbildung 2: Übersicht zur zytokinvermittelten Signaltransduktion durch den JAK-STAT-Signalweg | 18 |
| Abbildung 3: Treat-to-target-Konzept in der SpA | 30 |
| Abbildung 4: Behandlungsalgorithmus der EULAR für die PsA | 32 |
| Abbildung 5: Behandlungsalgorithmus der GRAPPA für die PsA | 33 |
| Abbildung 6: Herleitung der Prävalenz der (aktiven) PsA. | 40 |
| Abbildung 7: Ableitung der Anzahl der Patienten bzw. der GKV-Patienten in der Zielpopulation und der Populationen A und B | 45 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung | |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| ACR | American College of Rheumatology | |
| Anti-CCP | Antikörper gegen das zyklische zitrullinierte Peptid (anti–cyclic citrullinated peptide antibodies) | |
| ALC | abolute Lymphozytenzahl (absolute lymphocyte count) | |
| ANC | absolute Neutrophilenzahl (absolute neutrophil count) | |
| AP | alkalische Phosphatase | |
| AS | ankylosierende Spondylitis | |
| ASDAS | ankylosing spondylitis disease activity score | |
| axSpA | axiale Spondyloarthritis | |
| BCG | Bacillus Calmette-Guérin | |
| bDMARD | biologisches DMARD (biological DMARD) | |
| BMI | body mass index | |
| BSG | Blutsenkungsgeschwindigkeit | |
| CASPAR | Classification of Psoriatic Arthritis | |
| CDAI | clinical disease activity index | |
| CFP-10 | culture filtrate protein 10 | |
| CRP | C-reaktives Protein | |
| CSA | Cyclosporin A | |
| csDMARD | konventionelles synthetisches DMARD (conventional synthetic DMARD) | |
| CTLA-4 | zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4) | |
| DAPSA | disease activity in psoriatic arthritis | |
| DAS | disease activity score | |
| DIMDI | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information | |
| DIP | distale interphalangeale Arthritis | |
| DMARD | krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (disease-modifying anti-rheumatic drug) | |

| Abkürzung | Bedeutung | | |
|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
| DNA | Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid) | | |
| EAM | extra-artikuläre Manifestationen | | |
| ELISA | Enzyme-linked Immunosorbent Assay | | |
| EPAR | European Public Assessment Report | | |
| EPO | Erythropoetin | | |
| ESAT-6 | early secreted antigenic target of 6 kDa | | |
| EU | Europäische Union | | |
| EULAR | European League Against Rheumatism | | |
| FI | Fachinformation | | |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss | | |
| GEPARD | German Psoriasis in Arthritis Diagnostic questionnaire | | |
| GI-Perforation | Perforation des Gastrointestinaltrakts | | |
| GKV | gesetzliche Krankenversicherung | | |
| GM-CSF | Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (granulocyte macrophage colony-stimulating factor) | | |
| GOP | Gebührenordnungsposition | | |
| GOT | Glutamat-Oxalacetat-Transaminase | | |
| GPT | Glutamat-Pyruvat-Transaminase | | |
| GRAPPA | Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis | | |
| GT | Glutamyl-Transferase | | |
| Hb | Hämoglobin | | |
| НВс | hepatitis-B-core | | |
| HBs | hepatitis-B-surface | | |
| HBV | Hepatitis-B-Virus | | |
| HDL | high density lipoprotein | | |
| HLA | humanes Leukozyten-Antigen | | |
| IA | intraartikulär | | |
| ICD-10-GM | Internationale Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme mit den deutschen Modifikationen (International Classification of Diseases – German Modification) | | |
| IFN | Interferon | | |

| Abkürzung | Bedeutung | |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------|--|
| IL | Interleukin | |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen | |
| IU | International Unit | |
| i.v. | intravenös | |
| JAK | Januskinase | |
| KBV | Kassenärztliche Bundesvereinigung | |
| KIR2DS | killer-cell immunoglobulin-like receptor | |
| LDA | niedrige Krankheitsaktivität (low disease activity) | |
| LDL | low density lipoprotein | |
| LE | Lungenembolie | |
| LEF | Leflunomid | |
| MACE | major adverse cardiovascular events | |
| MDA | minimal disease activity | |
| МНС | Haupthistokompatibilitätskomplex (major histocompatibility complex) | |
| MRT | Magnetresonanztomografie | |
| MTX | Methotrexat | |
| NK-Zellen | natürliche Killerzellen | |
| NMSC | nicht melanomer Hautkrebs | |
| NSAID | nicht steroidales Antirheumatikum (non-steroidal anti-inflammatory drug) | |
| OA | Osteoarhtritis | |
| PASDAS | psoriatic arthritis disease activity score | |
| PDE | Phosphodiesterase | |
| PEST | Psoriasis Epidemiology Screening Tool | |
| p.o. | peroral | |
| PsA | Psoriasis-Arthritis | |
| PsARC | psoriatic arthritis response criteria | |
| PSUR | regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht (periodic safety update report) | |
| PZN | Pharmazentralnummer | |

| Abkürzung | Bedeutung | |
|-----------|---------------------------------------------------------------------|--|
| QD | einmal täglich (quaque die) | |
| RA | rheumatoide Arthritis | |
| RABBIT | Rheumatoide Arthritis Beobachtung der Biologika-Therapie | |
| RCT | randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial) | |
| RF | Rheumafaktor | |
| RMP | Risk-Management-Plan | |
| s.c. | subkutan (subcutaneous) | |
| SDAI | simplified disease activity index | |
| SGB | Sozialgesetzbuch | |
| SpA | Spondyloarthritis | |
| SSZ | Sulfasalazin | |
| STAT | signal transducers and activators of transcription | |
| ТВ | Tuberkulose | |
| TNF | Tumornekrosefaktor | |
| TPO | Thrombopoetin | |
| tsDMARD | zielgerichtetes synthetisches DMARD (targeted synthetic DMARD) | |
| TVT | tiefe Venenthrombose | |
| TYK | Tyrosinkinase | |
| VTE | venöse thromboembolische Ereignisse | |
| 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. 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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.

Upadacitinib wird angewendet zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Upadacitinib kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden (1).

Für das vorliegende Dossier ergeben sich für Upadacitinib die folgenden zwei Subpopulationen und folgende zweckmäßige Vergleichstherapien (ZVT):

- **Population A:** Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis (PsA), die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende Antirheumatika (disease-modifying anti-rheumatic drug, DMARD)-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (biologisches DMARD (bDMARD)-naive Patienten):
 - TNF-Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder IL-17-Inhibitor (Ixekizumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat
- **Population B:** Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-erfahrene Patienten)¹:
 - Der Wechsel auf ein anderes bDMARD (Adalimumab oder, Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat

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. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Die Festlegung der ZVT in der vorliegenden Indikation war bereits Gegenstand eines initialen Beratungsgesprächs mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) am 04. Januar 2017 (Beratungsanforderung: 2016-B-151) (2). Im Jahr 2020 erfolgte eine erneute Beratung, bei der die ZVT im Beratungsgespräch mit dem G-BA am 24. Juni 2020 (Beratungsanforderung: 2020-B-079) wie folgt festgelegt wurde (3):

• "Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Upadacitinib:

_

¹ In diese Population fallen aus Sicht von AbbVie auch diejenigen Patienten, die vor der Upadacitinib-Therapie bereits mit einem anderen zielgerichteten synthetischen DMARD (targeted synthetic DMARD, tsDMARD) behandelt wurden.

- ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein IL17-Inhibitor (Ixekizumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat.
- Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben².

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Upadacitinib:

der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes
 Antirheumatikum (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder
 Golimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder
 Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat"

Der Festlegung der ZVT durch den G-BA wird gefolgt.

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 4. 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.

-

² In diese Population fallen aus Sicht von AbbVie auch diejenigen Patienten, die vor der Upadacitinib-Therapie bereits mit einem anderen zielgerichteten synthetischen DMARD (targeted synthetic DMARD, tsDMARD) behandelt wurden.

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: Januar 2021.
- 2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2016-B151. 2017.
- 3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-079. 2020.

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.

Die PsA ist eine chronische, entzündliche, rheumatische Multisystemerkrankung und gehört zur Gruppe der seronegativen Spondyloarthritiden (SpA) (1, 2). Die gesamte Gruppe der SpA ist zwar sehr heterogen, zeichnet sich aber auch durch ähnliche klinische Ausprägungen und gemeinsame genetische Merkmale aus (3, 4). So weisen diese Erkrankungen beispielsweise ein ähnliches Entzündungsmuster auf (Entzündung in den Sakroiliakalgelenken und/oder Beteiligung der Wirbelsäule (Spondylitis), Arthritis in den peripheren Gelenken (in der Regel asymmetrisch, oft oligoartikulär), Entzündung der Sehnenansätze (Enthesitis), Schwellung eines kompletten Fingers oder Zehs (Daktylitis) und Entzündungen der Augenhaut (Uveitis)) und sind mit dem humanen Leukozyten-Antigen (HLA)-B27 assoziiert (5). Generell kann eine Unterteilung in die axiale und periphere SpA erfolgen, entsprechend der anatomischen Lokalisation (6, 7). Die PsA zählt neben der reaktiven Arthritis und weiteren Erkrankungen zur Gruppe der peripheren SpA; während zur Gruppe der axialen SpA unter anderem die ankylosierende Spondylitis (AS) gerechnet wird (8, 9).

Typisch für die PsA ist eine Manifestation der Symptome in den Gelenken (Arthritis), der Wirbelsäule oder den Sehnen beziehungsweise Sehnenansätzen, sowie der Haut und den Nägeln. Die Erkrankung kann in Schüben auftreten und verläuft bei jedem Patienten individuell (10). Die Gelenkentzündungen können gleichzeitig mit Hautbeschwerden einhergehen oder aber zeitlich unabhängig von Hautsymptomen auftreten (2). Das heterogene Krankheitsbild mit den verschiedensten klinischen Manifestationen stellt somit eine Herausforderung für die Diagnosestellung dar und erschwert den frühzeitigen Einsatz einer für den Patienten geeigneten Therapie, welche die beim Patienten vorherrschende Symptomatik adressiert (11-13). Bei Gelenkbeschwerden ist die Ausrichtung der Therapie auf die Gelenksymptomatik besonders wichtig, denn während eine vollständige Abheilung der Hautsymptomatik auch bei fortgeschrittener Erkrankung möglich ist, führen persistierende Gelenkentzündungen zu irreversiblen Schäden, wenn sie nicht adäquat und frühestmöglich behandelt werden (14, 15). Eine Verzögerung der Diagnose und Therapie kann zu einer fortschreitenden Gelenkdestruktion und Verminderung der Funktionsfähigkeit führen (11, 12).

PsA-Patienten weisen in der Regel zuerst psoriatische Hauterscheinungen auf, bevor nach durchschnittlich zehn Jahren eine PsA diagnostiziert wird; die Arthritis kann sich jedoch auch (bei etwa 15 % der Patienten) vor einer Hautbeteiligung entwickeln (16). Die Prävalenzrate der

PsA in der deutschen Bevölkerung variiert zwischen 0,05 % und 0,85 % (siehe Abschnitt 3.2.3). Das typische Manifestationsalter der PsA liegt bei 35 – 50 Jahren und im Gegensatz zu anderen Gelenkerkrankungen betrifft die Erkrankung Männer und Frauen gleichermaßen (17); eine Ausnahme ist die axiale PsA, die ca. dreimal häufiger bei Männern als bei Frauen auftritt (18).

Ätiologie der PsA

Die Ursachen dieser multifaktoriellen Erkrankung sind noch nicht vollständig geklärt (17, 19, 20). Bei der Entstehung der PsA spielen sowohl genetische als auch Umweltfaktoren eine wichtige Rolle (17). Zudem werden in der Literatur immunologische Faktoren als Krankheitsursache genannt (17, 19, 21). Der chronischen Entzündungsreaktion der PsA liegt eine Fehlregulation des Immunsystems zugrunde, an der sowohl das angeborene als auch das adaptive Immunsystem beteiligt sind sowie eine Vielzahl von Zytokinen wie beispielsweise der Tumornekrosefaktor (TNF) (22).

Genetische Faktoren

Im Vergleich zu anderen rheumatischen Erkrankungen hat die genetische Prädisposition einen starken Einfluss auf die Entstehung der PsA (23). Mittels Genkopplungsanalysen und genomweiter Assoziationsstudien wurde eine Reihe von Genen identifiziert, die mit einer PsA assoziiert werden, wie z. B. HLA-B27 und HLA-B38 (24). In der Regel zeigen PsA-Patienten zunächst Symptome einer Plaque Psoriasis (Schuppenflechte). Von diesen Patienten entwickeln im weiteren Verlauf zwischen 4,2 % und 34 % eine PsA (25, 26). Dies deutet auf eine Verwandtschaft der beiden Erkrankungen hin und dementsprechend zeigen Studien, dass neben spezifisch mit PsA-assoziierten genetischen Prädispositionen auch Genloci betroffen sind, die sowohl mit einer PsA als auch mit einer Psoriasis assoziiert sind: Zu diesen zählen z. B. der TNF-α Locus (TNF-238*A) sowie das Interleukin (IL)-12-β Gen und der IL-23-Rezeptor (24). Bei der Entstehung der PsA spielen vor allem die HLA-Allele innerhalb des Haupthistokompatibilitätskomplexes (major histocompatibility complex, MHC) eine wichtige Rolle (23). Der MHC umfasst eine Gruppe von Genen, die unter anderem wichtig für die Antigenpräsentation, die Immunantwort sowie die Signalübertragung von Zytokinen sind (27). Unterteilt wird der MHC in drei Regionen (Klasse I-III): die Klasse-I-Region umfasst die HLA-A-, HLA-B- und HLA-C-Gene, die Klasse-II-Region die Genfamilien HLA-DP, HLA-DQ sowie HLA-DR. Die Klasse-III-Region codiert keine HLA-Moleküle, sondern unter anderem Gene für das Komplementsystem und TNFs (28). Mit der PsA assoziiert werden vor allem Allele in den HLA-B und -C-Loci (23). Diese beinhalten HLA-B27, HLA-B38, HLA-B39 und HLA-C06 (29, 30). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass es eine Verbindung zwischen der PsA und den KIR2DS (killer-cell immunoglobulin-like receptor)-Genen auf Chromosom 19q13.4 gibt, insbesondere KIR2DS2 (31). KIR2DS2 codiert für einen Rezeptor auf natürlichen Killerzellen (NK-Zellen), der diese aktiviert (31). NK-Zellen gehören zum angeborenen Immunsystem und erkennen HLA-Klasse-I-Moleküle (32).

Nicht nur die Entwicklung einer PsA, sondern auch der Krankheitsprogress scheinen genetisch festgelegt zu sein: So ist z. B. das Allel HLA-B27 mit einem Krankheitsphänotyp assoziiert, bei dem die Gelenke früh betroffen sind und die Krankheit schnell voranschreitet, wohingegen das Allel HLA-C06 mit einem Krankheitsphänotyp mit langsamer Gelenkdestruktion bzw. langsamem Krankheitsprogress assoziiert ist (29).

Weitere Risikofaktoren

Neben den genetischen Ursachen können weitere Faktoren wie Infektionen (z. B. durch Streptokokken), eine gestörte Barrierefunktion der Haut, mechanische Faktoren (z. B. Traumata) oder Stress die Entstehung einer PsA auslösen. Aber auch Fettleibigkeit sowie die Einnahme von Arzneimitteln, Rauchen und exzessiver Alkoholgenuss wurden als Risikofaktoren einer PsA identifiziert (17, 33-35).

Pathogenese der PsA

Die beschriebenen genetischen Ursachen und Risikofaktoren resultieren in fehlgesteuerten immunologischen Prozessen, wodurch es zu einer Überexpression von proinflammatorischen Zytokinen (z. B. TNF, IL-17, IL-23 und IL-6) kommt. Diese bewirken wiederum eine zytokinvermittelte Einwanderung verschiedenster Immunzellen am Entzündungsort, die ihrerseits weitere Zytokine sezernieren und so die Entzündungsreaktion verstärken und aufrechterhalten (16, 17, 35, 36).

Im Zuge des Entzündungsprozesses kommt es zu einer gesteigerten Entzündungsreaktion in der inneren Schicht der Gelenkkapseln (Synovitis), die zu einer Schädigung des Gelenkknorpels sowie zu einer Knochenerosion führt (17). Eine wichtige Funktion beim Abbau von Gelenkknorpel und Knochen übernehmen fibroblastenähnliche Synoviozyten sowie Osteoklasten (17). Die Schädigungen werden auf Röntgenbildern sichtbar, z. B. durch eine Verengung des Gelenkspalts, durch Knochenerosion im Gelenk, durch die Akrolyse (Resorption der distalen Phalangealgelenke) und eine sogenannte "Pencil-in-cup"-Deformität (37). Neben der Knochenerosion kommt es infolge der anschließenden Reparaturprozesse zu einer abnormen Knochenneubildung (17). Röntgenologisch wird dies z. B. sichtbar durch eine knöcherne Verbrückung (Ankylose) oder Knochenspornbildung (37). Auch wird eine Knochenneubildung im Bereich der Ansätze von Sehnen, Bändern oder Kapseln (Enthesen) beobachtet (38). Die Knochenneubildung wird durch mesenchymale Stammzellen initiiert, die zu Chondroblasten und Osteoblasten differenzieren können, um neuen Knorpel und neue Knochen zu bilden (17). Knochenerosion sowie abnorme Knochenneubildung führen somit zu einer eingeschränkten Funktionalität bei betroffenen Patienten (17).

Die verschiedenen Zytokine, die im Zuge der Entzündungsreaktion sezerniert werden, spielen für die unterschiedlichen Krankheitsmanifestationen der PsA eine Rolle und stellen deswegen mögliche Zielmoleküle dar (Abbildung 1). Charakteristische klinische Manifestationen sind u. a. die periphere Arthritis (Gelenkentzündung), Psoriasis, Nagelpsoriasis, Enthesitis, und axiale Gelenkbeteiligung.

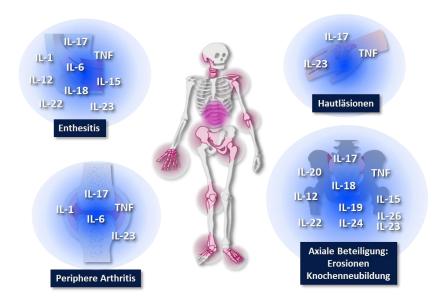


Abbildung 1: Unterschiedliche klinische Manifestationen der PsA und die involvierten Zytokine

IL: Interleukin; PsA: Psoriasis-Arthritis; TNF: Tumornekrosefaktor

Quelle: Modifiziert nach (16, 35, 39-45)

Viele der proinflammatorischen Zytokine, die mit der Pathogenese der PsA in Verbindung gebracht werden, aktivieren für die intrazelluläre Informationsweitergabe den Januskinase (JAK)-signal transducers and activators of transcription (STAT)-Signalweg. Die gezielte Inhibition bestimmter JAK kann mehrere Zytokin-Signalwege direkt und indirekt hemmen, was die Gesamtheit der entzündlichen Prozesse verändern kann (46, 47).

JAK-STAT-Signalweg

Der JAK-STAT-Signalweg nimmt eine wichtige Rolle bei der Regulierung und Aufrechterhaltung grundlegender biologischer Prozesse, einschließlich Immunreaktionen, Zellproliferation und -differenzierung sowie Apoptose und Hämatopoese, ein (48, 49).

Zur Familie der JAK zählen die vier Tyrosinkinasen (TYK) 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 (50). 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 JAK 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 JAK und gebundenen STAT-

Proteinen katalysieren die JAK 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 Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid, DNA) binden und so die Expression der betreffenden Genabschnitte regulieren können (49, 51, 52). Entsprechend kann die gezielte Inhibierung der JAK zu einer Unterbrechung der intrazellulären Phosphorylierungskaskade und damit zu einer Unterbrechung der Weiterleitung ausgewählter zellulärer Signale genutzt werden. Durch die fehlende Autophosphorylierung der JAK und Tyrosin-Phosphorylierung des Rezeptors werden STAT-Moleküle nicht aktiviert und die Expression der betreffenden Gene unterbleibt (50).

Je nach Zytokin werden unterschiedliche JAK-Homo- und Heterodimere aktiviert (Abbildung 2), wodurch unterschiedliche biologische Prozesse in Gang gesetzt werden. Die Zytokine IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 und IL-21, die das JAK1/JAK3-Heterodimer aktivieren, modulieren beispielsweise das adaptive Immunsystem sowie NK-Zellen (53-55). Weitere von zytoplasmatischen JAK1-Signalen abhängige Prozesse sind u. a. die Aktivierung und funktionale Regulation von Synoviozyten und Osteoklasten bzw. der Knochenerosion (50, 55).

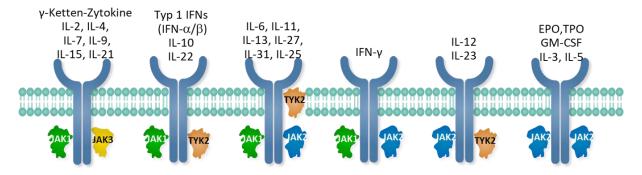


Abbildung 2: Übersicht zur zytokinvermittelten Signaltransduktion durch den JAK-STAT-Signalweg

EPO: Erythropoetin; GM-CSF: Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; IFN: Interferon;

IL: Interleukin; JAK: Januskinase; STAT: signal transducers and activators of transcription;

TPO: Thrombopoetin; TYK: Tyrosinkinase Quelle: Modifiziert nach (49, 50, 54, 56-60)

Die gezielte Inhibierung von JAK bietet somit die Möglichkeit, viele Signalwege, die am Entzündungsgeschehen und somit an der Pathogenese der PsA beteiligt sind, zu modulieren (44). Durch die JAK-Inhibierung können zytokinvermittelte Signaltransduktionswege direkt oder indirekt beeinflusst werden: Zytokine wie z. B. IL-15, IL-7, IL-12, Interferon (IFN)-γ, IL-6, IL-22 und IL-23 aktivieren JAK und werden direkt inhibiert. Zytokine wie z. B. TNF, IL-1 und IL-17, die nicht direkt über JAK Entzündungssignale weiterleiten, werden indirekt beeinflusst, da deren Expression über JAK-abhängige Zytokine reguliert wird (44, 50, 57, 61-63). Die Inhibierung von JAK stellt somit

einen multizytokin-orientierten Ansatz zur Therapie des facettenreichen Krankheitsgeschehens der PsA sowie weiterer rheumatologischer Erkrankungen dar.

Symptomatik

Das Krankheitsbild der PsA ist heterogen. Bei dieser chronischen, entzündlichen Multisystemerkrankung sind vor allem periphere Gelenke, Wirbelsäule, Sehnen- und Bandstrukturen sowie in den meisten Fällen auch das Haut- und Nagelgewebe von entzündlichen Prozessen betroffen (64-69).

Im Zentrum der Erkrankung steht das Entzündungsgeschehen in den Gelenken, welches insbesondere zu Gelenk- und Rückenschmerzen mit eingeschränkter Funktionsfähigkeit und reduzierter Lebensqualität der Patienten führt (70-72). Charakteristische Manifestationen in den Gelenken mit entsprechenden muskuloskelettalen Symptomen sind (64-69):

- Beteiligung der peripheren Gelenke: Entzündung (Arthritis) mit Schwellungen und Schmerzen in den kleinen Gelenken der Hände und Füße sowie häufig asymmetrischer Gelenkbefall, Schmerzen und/oder Steifigkeit in den Kniegelenken
- Axiale Gelenkbeteiligung (Wirbelsäule) mit tiefsitzenden Rückenschmerzen
- Entzündungen der Sehnenansätze (Enthesitis) mit Symptomen wie Schwellung, Schmerzen und Steifigkeit
- Schwellung eines kompletten Fingers oder Zehs (Daktylitis) mit akuten Symptomen wie Rötung, Schwellung und heftiger Druckschmerzhaftigkeit.

Der Verlauf der Erkrankung kann von einer milden, nicht destruktiven Erkrankung bis hin zu einer schweren, entkräftenden, destruktiven Gelenkserkrankung variieren (37). Aufgrund der fortschreitenden Zerstörung der Gelenkstrukturen kann es im späteren Verlauf der Erkrankung zu Deformierungen in den Fingern/Zehen kommen. Etwa 67 % der PsA-Patienten zeigen einen destruktiven bzw. erosiven Krankheitsverlauf (73).

Je nach Art der Gelenkbeteiligung wird zwischen folgenden klinischen Subtypen unterschieden:

- Oligoartikuläre Arthritis: In der Regel sind ≤ 4 Gelenke betroffen (Oligoarthritis) (16,
- Polyarthritis: Betrifft kleine und große Gelenke (> 4) (34, 75). Der Verlauf kann in einigen Fällen auch symmetrisch sein und klinisch einer rheumatoiden Arthritis ähneln (16).
- Distale interphalangeal Arthritis (DIP): Der Befall der Gelenke begrenzt sich auf die distalen Interphalangealgelenke (16, 34).

- Arthritis mutilans: Es liegt eine schwere Osteolyse (Auflösung von Knochengewebe) vor; diese verursacht Deformierungen in den kleinen Gelenken der Hände und Füße zu sog. Teleskop-Fingern (16, 74).
- Spondylitis: Bei diesem Subtyp sind Sakroiliakalgelenke und Wirbelsäule involviert (16, 74). Ein entzündlicher Rückenschmerz tritt bei 18 46 % dieser PsA-Patienten auf (76).

Im Krankheitsverlauf kann der initial manifestierte Subtyp wechseln bzw. verschiedene Subtypen gleichzeitig auftreten (1). Nicht selten kommt es zu Übergängen von mono- in polyarthritische Krankheitsverläufe und das gleichzeitige Auftreten einer peripheren Arthritis und einer Wirbelsäulenbeteiligung (77). Auch der Anteil der einzelnen Subtypen variiert: Zu Beginn des Krankheitsverlaufs weisen die meisten Patienten (bis zu 60 %) eine Oligoarthritis auf. Bei längerer Erkrankungsdauer entwickeln viele dieser Patienten (67 %) eine Polyarthritis (76). In der Gesamtheit ist die Polyarthritis mit 48 – 69 % der häufigste Subtyp (76); bei diesen Patienten ist das Risiko einer Krankheitsprogression besonders hoch (73). Die Schwere der Erkrankung hat wiederum Einfluss auf die Funktionsfähigkeit und die Lebensqualität der Patienten (73).

Das von den Patienten am meisten wahrgenommene Symptom stellt der Schmerz dar (70, 78, 79). Im NOR-DMARD-Register gaben 88,5 % der PsA-Patienten an, dass Schmerzreduktion unter ihren wichtigsten drei Prioritäten liegt, bei der Hälfte der Patienten hatte der Schmerz oberste Priorität (80). Chronische Schmerzen beeinflussen auf vielschichtige Art und Weise den Alltag der Patienten und können die Lebensqualität der Patienten stark beeinträchtigen. So können Schmerzen zu Schlafstörungen und eingeschränkter Aktivitäten in der Freizeit und Haushalt führen (81-85). Des Weiteren kann Schmerz soziale (z. B. Familienleben), ökonomische (z. B. Arbeitsproduktivität) und psychologische Konsequenzen (wie Angst und Depression) für die Patienten haben (81, 86). Schmerzen werden bei SpA-Patienten durch eine veränderte Schmerzweiterleitung und -verarbeitung, sowie durch Entzündung und strukturelle Schädigungen in den Gelenken ausgelöst (87).

Die körperliche Funktionsfähigkeit von PsA-Patienten ist aufgrund der muskuloskelettalen Symptome und der resultierenden Schmerzen häufig beeinträchtigt (86, 88). Normale körperliche Aktivitäten können deswegen häufig nur eingeschränkt ausgeführt werden, die Patienten erfahren beispielsweise Probleme beim Treppensteigen oder ggf. sogar bei einfacheren Bewegungsabläufen wie dem Anziehen (89). Mit zunehmender Krankheitsdauer, anhaltender Krankheitsaktivität und einer fortschreitenden Gelenkdestruktion nimmt die körperliche Funktionsfähigkeit immer weiter ab und die Lebensqualität wird stark eingeschränkt (90-92).

PsA-Patienten zeigen in der Regel Symptome einer Psoriasis mit schuppender, verdickter und geröteter Haut an den betroffenen Arealen (2, 24). Bei einem Großteil (> 80 %) der PsA-Patienten kommt es zudem zu einer Nagelpsoriasis (16). Diese kann sich in Nagelplattendefekten, Weißfärbung, Krümelnägeln, Abhebung der Nagelplatte, Ölflecken und/oder Einblutungen unter der Nagelplatte äußern (93-95).

Neben den muskuloskelettalen Symptomen und der damit bedingten Schmerzen kann auch Haut- und Nagelbefall die Lebensqualität der Patienten beeinflussen. Auch die Symptome der Psoriasis können zu funktionellen Einschränkungen führen und zudem eine erhebliche psychische Belastung für den Patienten darstellen (96, 97). Die Patienten leiden aufgrund der Veränderungen im äußeren Erscheinungsbild häufig unter einem geringen Selbstwertgefühl sowie unter Einschränkungen ihrer sozialen Aktivitäten (96, 97).

Die klinischen Merkmale der PsA führen somit zu einer zunehmenden Beeinträchtigung des Alltags, der Funktionsfähigkeit und der psychischen Gesundheit betroffener Patienten; infolgedessen kommt es zu einer deutlich verminderten Lebensqualität (16, 86, 98, 99).

Da der PsA eine systemische Entzündung zu Grunde liegt beschränkt sich die Erkrankung nicht auf Haut und Gelenkstrukturen (100) und Patienten können auch extra-artikuläre Manifestationen wie Uveitis oder chonisch-entzüdliche Darmerkrankungen aufweisen (101, 102). Zu möglichen Begleiterkrankungen, die bei der Betreuung und Behandlung der PsA-Patienten berücksichtigt werden müssen, zählen das metabolisches Syndrom, Adipositas, kardiovaskuläre Erkrankungen und Depression (16, 75, 99, 103).

Diagnose und Klassifikationskriterien

Diagnose/Differentialdiagnostik

Diagnose

Das heterogene Krankheitsbild mit den verschiedenen klinischen Manifestationen stellt eine Herausforderung für eine frühzeitige Diagnosestellung dar (11-13). Eine frühe Diagnose ist essenziell, da eine Verzögerung der Diagnose und Therapie zu einer steigenden Gelenkdestruktion, irreversiblen Schäden und Verminderung der Funktionsfähigkeit führen kann (11, 12). Bei vielen Patienten vergehen Jahre, bevor sie angemessen diagnostiziert werden; diese Patienten haben nachweislich schwere Gelenkschäden, eine beeinträchtigte Lebensqualität, ein höheres Risiko für dauerhafte Behinderungen und ein erhöhtes Risiko für Komplikationen (12).

Bisher existieren keine validierten Diagnosekriterien (11, 13), zudem fehlen spezifische serologische Marker und Biomarker (12). Die Diagnose erfolgt in der Zusammenschau von klinischen Untersuchungen, Anamnese, bildgebenden Verfahren und Laboranalysen und sollte möglichst in Zusammenarbeit von Rheumatologen, Dermatologen und Radiologen gestellt werden (34).

Klinische Untersuchungen/Anamnese

Die Grundlage der Diagnose bilden die eingehende Anamnese und körperliche Untersuchung des Patienten inklusive gründlicher Untersuchung der Gelenke, da in den meisten Fällen keine eindeutigen Laborbefunde oder ggf. keine Hinweise aus den bildgebenden Verfahren vorliegen. Zudem kann die Familienanamnese wichtige diagnostische Hinweise liefern (34). Für eine weiterführende Diagnose und zur Abgrenzung der Erkrankung ist die Bildgebung notwendig.

Bildgebende Verfahren

Die Bildgebung ist bei Patienten mit PsA ein wichtiger Faktor für die Diagnose und das Management der Erkrankung. Kennzeichnend für die PsA sind knochenabbauende und knochenaufbauende Vorgänge, die mittels bildgebender Verfahren sichtbar gemacht werden können (16). Bewährte Verfahren sind konventionelle Röntgentechniken sowie die Sonografie (77). Mittels der konventionellen Radiografie lassen sich Veränderungen in den Gelenken wie z. B. Erosionen und Gelenkspaltverengungen sowie Knochenneubildungen erfassen. Die Sonografie dient zum Nachweis von Entzündungen im Gewebe, die mit einer vermehrten Flüssigkeitsansammlung einhergehen wie z. B. Gelenkergüsse (77). Neben diesen beiden Techniken wird zudem die Magnetresonanztomografie (MRT) eingesetzt. Mittels MRT lassen sich bereits früh Veränderungen im Weichteilgewebe im gelenknahen Bereich sowie frühzeitige Gelenkveränderungen und Entzündungen nachweisen (77).

Laboranalyse

Es gibt bisher keinen Marker, mit dessen Hilfe eine PsA eindeutig diagnostiziert werden kann (77). Dennoch liefert die Labordiagnostik Hinweise für die Abgrenzung zu anderen entzündlichen Erkrankungen. Relevante Laborparameter sind hierbei unter anderem der Rheumafaktor (RF) sowie Antikörper gegen das zyklische zitrullinierte Peptid (anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, Anti-CCP). So fällt beispielsweise bei 95 % der PsA-Patienten der Test auf den RF, den Anti-CCP oder auf beide negativ aus (16); bei mehr als 80 % der RA-Patienten ist dagegen der Test auf RF positiv (73). Weitere wichtige Laborparameter zur Diagnose und Kontrolle des Krankheitsverlaufs sowie des Therapieansprechens sind die Entzündungsmarker C-reaktives die Blutsenkungs-Protein (CRP) und geschwindigkeit (BSG) (77). Obwohl die Laborbefunde bei einer PsA nicht spezifisch sind, werden sie bei der Diagnosestellung und Überwachung der Krankheitsaktivität häufig genutzt.

Differentialdiagnostik

Die Gruppe der Spondyloarthritiden ist heterogen und umfasst verschiedene Erkrankungen bei denen Überlappungen in den Krankheitsmerkmalen vorliegen können; so kann z.B. auch bei PsA-Patienten eine axiale Beteiligung vorhanden sein, also ein Befallsmuster vorliegen "wie es typischerweise bei der AS vorkommt (104-107). Von daher ist die Abgrenzung der PsA von anderen SpA, wie z.B. der AS und der reaktiven Arthritis, aber auch von anderen Gelenkerkrankungen, wie der rheumatoiden Arthritis (RA) oder Osteoarthritis (OA), herausfordernd, aber wichtig für die Auswahl der passenden Therapie (24, 34). Dennoch lässt sich die PsA durch eine Reihe typischer klinischer Befallsmuster von den anderen Gelenkerkrankungen abgrenzen (16, 37, 108).

Tabelle 3-1 und Tabelle 3-2 fassen die klinischen Unterscheidungsmerkmale von verschiedenen Arthritis- und SpA-Formen zusammen.

Tabelle 3-1: Klinische Merkmale von PsA, RA und Arthrose

| | PsA | RA | Arthrose |
|--------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Gelenkbefall zu Krankheitsbeginn | asymmetrisch | symmetrisch | asymmetrisch |
| Anzahl betroffener Gelenke | oligoartikulär* | polyartikulär | monoartikulär oder oligoartikulär |
| betroffene Stelle an Händen/Füßen | distal | proximal | distal |
| betroffener Bereich | alle Gelenke eines Fingers/Zehs | dieselben Gelenke über die Finger/Zehen verteilt | dieselben Gelenke über die Finger/Zehen verteilt |
| Druckschmerz (kg Dolorimeter) | 7 | 4 | - |
| rötliche Färbung | ja | nein | nein |
| Wirbelsäulenbeteiligung | häufig | selten | nicht inflammatorisch |
| Sakroiliitis | häufig | nicht vorhanden | nicht vorhanden |

^{*} Eine PsA kann jedoch auch polyartikulär verlaufen (73).

kg: Kilogramm; PsA: Psoriasis-Arthritis; RA: rheumatoide Arthritis

Quelle: Modifiziert nach (16)

Tabelle 3-2: Klinische Merkmale unterschiedlicher Spondyloarthritiden

| | PsA | AS | Reaktive Arthritis |
|------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------|--------------------|
| durchschnittliches Alter bei Auftreten erster Krankheitssymptome | 36 | 20 | 30 |
| Verhältnis Mann vs. Frau | 1:1 | 3:1 | 3:1 |
| Beteiligung der peripheren Gelenke (% der Fälle) | 96 | 30 | 90 |
| Beteiligung der axialen Gelenke (% der Fälle) | 50 | 100 | 100 |
| Daktylitis | häufig | nicht vorhanden* | selten |
| Enthesitis | häufig | häufig | selten |
| Psoriasis (% der Fälle) | 100 | 10 | 10 |
| Nagelveränderungen | 87 % der Fälle | selten | selten |
| HLA-B27 (% der Fälle) | 40 – 50 | 90 | 70 |

^{*} In seltenen Fällen kann auch bei AS-Patienten eine Daktylitis vorliegen (109, 110).

AS: ankylosierende Spondylitis; HLA: humanes Leukozyten-Antigen; PsA: Psoriasis-Arthritis

Quelle: Modifiziert nach (16)

So ist z. B. für eine RA die proximale, symmetrische Beteiligung der Hand- und Fußgelenke, mit Ausnahme der distalen Interphalangealgelenke (DIP), charakteristisch, wohingegen bei

über 50 % der PsA-Patienten die DIP betroffen sind (16). Zudem treten bei einer RA eine Enthesitis und Daktylitis sowie eine Wirbelsäulenbeteiligung nur sehr selten auf (16, 37).

Charakteristisch für die PsA ist die Hautbeteiligung. Zudem sind mit der PsA häufig Nagelveränderungen verbunden (16). In der Gesamtschau handelt es sich bei der PsA um eine sehr heterogene Erkrankung, bei der eine Vielzahl von Symptomen vorliegen können. Zu den wichtigsten Manifestationen der PsA zählen die Beteiligung der peripheren Gelenke, der Haut und Nägel, axiale Manifestation, Enthesitis und Daktylitis (64-69).

Klassifikation

Die ersten Klassifikationskriterien wurden von Moll und Wright entwickelt (111), diese wurden aber nie allgemein akzeptiert. In den darauffolgenden Jahren wurden verschiedene Kriterien entwickelt, die von unterschiedlichen Autoren publiziert wurden und ebenfalls keine allgemeine Akzeptanz fanden (34, 112). Aufgrund dessen hat sich eine internationale Initiative (CASPAR (Classification of Psoriatic Arthritis)-Studiengruppe) mit den diagnostischen Kriterien der PsA auseinandergesetzt und auf Basis systematischer Patientendaten Vorschläge für Klassifikationskriterien spezifisch für die klinische Forschung gemacht (siehe hierzu den nachfolgenden Abschnitt CASPAR-Klassifikationskriterien) (34, 112).

CASPAR-Klassifikationskriterien

Klassifikationskriterien Die 2006 publizierten für PsA, die CASPARsog. Klassifikationskriterien, dienen zur Orientierung für Ärzte und helfen, anhand standardisierter Parameter definierte, relativ homogene Patientenkohorten für klinische Studien zu charakterisieren (16). Anhand dieser Kriterien kann mit einer Spezifität von 98,7 % und einer Sensitivität von 91,4 % eine PsA diagnostiziert werden (37, 113). Die Kriterien sind erfüllt bei Vorliegen einer entzündlichen Erkrankung der Gelenke, Wirbelsäule oder Sehnen/Sehnenansätze sowie dem Vorliegen von mindestens drei weiteren Punkten aus den in Tabelle 3-3 beschriebenen Kategorien.

Tabelle 3-3: CASPAR-Klassifikationskriterien zur Diagnose einer PsA

| CA | CASPAR-Klassifikationskriterien: Psoriasis-Arthritis (2006) | | | |
|-----|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--|
| | Voraussetzung: entzündliche En Sehnen/Sehnenansätze | rkrankung der Gelenke, der Wirbelsäule oder der | | |
| | Schwellungen, Schmerzen und/od | ler Steifigkeit | | |
| | + | | | |
| 2) | Vorliegen von mindestens drei 1 | Punkten aus den folgenden Kategorien: | | |
| Kat | egorie | | Punkte | |
| 2.1 | symptomatische Psoriasis | bestehende psoriatische Veränderung der Haut oder der Kopfhaut | 2 | |
| | Psoriasis in der Familie | anamnestisch bekannte Psoriasis bei Verwandten ersten oder zweiten Grades (Angaben des Patienten) | 1 | |

| CA | CASPAR-Klassifikationskriterien: Psoriasis-Arthritis (2006) | | | |
|-----|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|--|
| | Psoriasis in der Vorgeschichte | anamnestisch bekannte Psoriasis (Angaben des Patienten, des Hausarztes, eines Dermatologen oder Rheumatologen) | 1 | |
| 2.2 | psoriatische Nagelbeteiligung | typische psoriatische Nageldystrophie, einschließlich Ablösung des Nagels, Lochfraß und Hyperkeratose bei aktueller Untersuchung | 1 | |
| 2.3 | Rheumafaktor negativ | vorzugsweise mittels ELISA und entsprechend der testspezifischen Grenzwerte | 1 | |
| 2.4 | symptomatische Daktylitis | Schwellung eines vollständigen Fingers oder Zehs | 1 | |
| | Daktylitis in der Vorgeschichte | anamnetisch bekannte Daktylitis (Diagnose durch Rheumatologen) | 1 | |
| 2.5 | radiologische Anzeichen einer gelenknahen Knochenneubildung | definierte Knochenneubildung im Bereich der Gelenke im Röntgenbild der Hände oder Füße (Osteophyten-Bildung nicht eingeschlossen) | 1 | |
| | ELISA: Enzyme-linked Immunosorbent Assay | | | |

Quelle: (113)

GEPARD-/PEST-Fragebogen

Der heterogene und potenziell schwere Charakter der Erkrankung erfordert eine interdisziplinäre Zusammenarbeit sowie eine multidisziplinäre Behandlung. Eine frühzeitige Diagnosestellung durch Rheumatologen, Dermatologen und Hausärzte bei Patienten mit PsA ist essenziell (16, 75). Um die Früherkennung einer PsA bei Psoriasis-Patienten für den ambulanten Bereich zu erleichtern, wurden die beiden Screening-Fragebögen German Psoriasis in Arthritis Diagnostic questionnaire (GEPARD) und Psoriasis Epidemiology Screening Tool (PEST) entwickelt (114, 115): Mittels des GEPARD-Fragebogens werden anhand von 14 Fragen direkte bzw. indirekte Anzeichen einer Arthritis sowie Anzeichen entzündlicher Rückenschmerzen abgefragt. Der Fragebogen wird vom Patienten selbstständig ausgefüllt. Werden ≥4 Fragen mit ja beantwortet, so weist dies auf eine PsA hin (114). Der PEST-Fragebogen ermöglicht eine Identifizierung von PsA-Patienten anhand von fünf Fragen mit Hilfe einer grafischen Darstellung betroffener Gelenke ("Gelenkmännchen"). Entwickelt wurde dieser Fragebogen in der Hausarztpraxis und validiert in der Dermatologiepraxis. Er eignet sich nicht zur Beurteilung einer Wirbelsäulenbeteiligung (115). Beide Fragebögen werden jedoch aufgrund ihrer recht geringen Sensitivität und Spezifität wenig verwendet.

ICD-10

Gemäß Internationalen Klassifikation der Krankheiten verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Diseases, ICD-10) wird die PsA wie in Tabelle 3-4 dargestellt codiert.

Tabelle 3-4: ICD-10-GM

| ICD-10-GM | Beschreibung | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
| Primärcode (| Primärcode (Kreuzschlüsselnummer) | | |
| L40. | Psoriasis | | |
| L40.5+ | Psoriasis-Arthropathie | | |
| Sternschlüsse | lnummer (nur in Verbindung mit Primärcode zu verwenden ^a) | | |
| M07* | M07.* Arthritis psoriatica und Arthritiden bei gastrointestinalen Grundkrankheiten exkl.: juvenile Arthritis psoriatica und juvenile Arthritiden bei gastrointestinalen Grundkrankheiten (M09*) | | |
| M07.0-* | distale interphalangeale Arthritis psoriatica (L40.5+) | | |
| M07.1-* | Arthritis mutilans (L40.5+) | | |
| M07.2* | Spondylitis psoriatica (L40.5+) | | |
| M07.3-* | sonstige psoriatische Arthritiden (L40.5+) | | |
| a: Siehe Kreuz-Stern-System in ICD-10-Klassifikation des DIMDI ICD-10-GM: Internationale Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme mit den deutschen Modifikationen Quelle: (116) | | | |

Klassifikation nach Schweregrad

Eine eindeutige Klassifikation der PsA nach Schweregrad ist aufgrund der Vielschichtigkeit der Erkrankung schwierig. Gemäß den 2009 publizierten Empfehlungen der "Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis" (GRAPPA) zur Behandlung der PsA wurde eine grobe Unterteilung in mild, mittelschwer und schwer mit entsprechenden Therapieempfehlungen vorgeschlagen (117). Diese Unterteilung wurde im Update von 2015 jedoch revidiert (118). Gemäß aktuellen Empfehlungen ist die Klassifikation der PsA in Schweregrade überholt. Die Therapie der Erkrankung erfolgt patientenindividuell und ist abhängig von den Manifestationen periphere Arthritis, Haut- und Nagelbeteiligung, Wirbelsäulenbeteiligung, Daktylitis und Enthesitis im Einzelnen und nicht von einem definierten Schweregrad per se.

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation für die Behandlung mit Upadacitinib sind erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (119). Entsprechend handelt es sich um Patienten, die trotz einer vorangegangenen Behandlung das Therapieziel Remission oder eine niedrige Krankheitsaktivität noch nicht erreicht haben. Diese Patienten, für die somit eine Zweit- oder Folgetherapie angezeigt ist, werden im vorliegenden Dossier in die folgenden zwei Populationen eingeteilt:

- **Population A:** Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-naive Patienten)
- **Population B:** Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-erfahrene Patienten)

Upadacitinib kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden (119).

Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, 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 die Angabe von Quellen.

Die PsA ist eine heterogene und multifaktorielle Erkrankung, deren Krankheitsbild mit verschiedensten klinischen Manifestationen eine Herausforderung für eine frühzeitige Diagnosestellung und adäquate Behandlung darstellt (13, 19). Ein frühzeitiger Therapiebeginn ist jedoch unbedingt erforderlich, da eine Verzögerung von Diagnose und Therapie zu einer irreversiblen Gelenkdestruktion und einer damit einhergehenden Verminderung der Funktionsfähigkeit führt (11, 12). Unbehandelt oder unzureichend behandelt kann die PsA in einer erheblichen gesundheitlichen Belastung der Patienten resultieren. Krankheitsverlauf zunehmende Symptomatik und ausgeprägte physische, aber auch psychische Einschränkungen kombiniert mit einer verminderten Lebensqualität führen zu einem hohen therapeutischen Bedarf in dieser Indikation, der durch die bisher verfügbaren Behandlungsoptionen nicht gedeckt wird (24, 99, 120, 121).

Behandlungsmanagement und Therapieziele

In Deutschland gibt es derzeit keine Leitlinien oder Empfehlungen zur Behandlung der PsA. Im deutschen Versorgungsalltag werden daher die Therapieempfehlungen der European League Against Rheumatism (EULAR) von 2019 und der GRAPPA von 2015 angewendet (75, 118).

Die aktuellen EULAR-Empfehlungen zur Therapie der PsA formulieren zunächst sechs übergeordnete Prinzipien:

- Bei der PsA handelt es sich um eine heterogene, potenziell schwerwiegende Erkrankung, die eine multidisziplinäre Behandlung erforderlich machen kann (A).
- Die Behandlung der PsA sollte auf einer gemeinsamen Entscheidung durch Rheumatologen und Patienten basieren und es sollte eine bestmögliche Betreuung des Patienten angestrebt werden (B).
- Der Rheumatologe kümmert sich hauptsächlich um die muskuloskelettalen Symptome der PsA, bei Vorhandensein einer klinisch signifikanten Hautbeteiligung sollten Rheumatologe und Dermatologe bei der Diagnose und dem Therapiemanagement zusammenarbeiten (C).

- Das Hauptziel der Behandlung ist eine Maximierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch Symptomkontrolle, Hemmung der radiologischen Progression, Normalisierung der Funktionalität und sozialen Teilhabe. Eine Unterbindung des Entzündungsgeschehens ist ein wichtiger Baustein um dieses Ziel zu erreichen (D).
- Eine besondere Beachtung sollte den muskuloskelettalen Symptomen geschenkt werden und Therapieentscheidungen sollten entsprechend gefällt werde (E).
- Im Therapiemanagement sollten auch extraartikuläre Manifestationen wie Uveitis und CED, sowie Komorbiditäten wie metabolisches Syndrom, kardiovaskuläre Erkrankungen und Depression berücksichtigt werden (F)

Das Hauptziel einer Behandlung stellt somit gemäß den übergeordneten Prinzipien der EULAR die langfristige Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar. Die Behandlung sollte so gewählt sein, dassdas Erreichen und der Erhalt der Remission als primäres Therapieziel ermöglicht wird; das Erreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität stellt das alternative Behandlungsziel dar, wenn eine Remission nicht erreicht werden kann (75).

Um diese Ziele zu erreichen, sollte die Behandlung auf möglichst viele der betroffenen Domänen abzielen, das heißt, dass neben den muskuloskelettalen Manifestationen (periphere und axiale Gelenkbeteiligung, Enthesitis, Daktylitis) auch extraartikuläre Manifestationen (an der Haut, den Nägeln, den Augen oder dem Gastrointestinaltrakt) und eventuell vorliegende Komorbiditäten bei der Therapieauswahl berücksichtigt werden. So kann die Symptomatik auf den verschiedenen betroffenen Ebenen kontrolliert werden, was in der Linderung von Schmerzen, dem Erhalt und der Verbesserung der Funktionsfähigkeit, der Verhinderung von Gelenkschäden, einer Abnahme der Hautsymptomatik und der Verbesserung Lebensqualität resultiert. Eine wichtige Komponente ist dabei die Unterbindung des Entzündungsgeschehens (75). Auch die GRAPPA-Leitlinie sieht eine möglichst niedrige Krankheitsaktivität bzw. Remission als wichtigstes Therapieziel an. Daneben sollen soweit wie möglich der Funktionsstatus, die Lebensqualität und das Wohlbefinden optimiert und strukturelle Schädigungen verhindert werden. Außerdem sollen Komplikationen, durch die Erkrankung selbst oder durch die Therapie, vermieden oder minimiert werden (118). Somit soll den betroffenen Patienten mit dem Erreichen einer Remission ein weitgehend beschwerdefreies Leben ermöglicht werden.

Zudem soll gemäß EULAR-Empfehlungen in der Indikation PsA, wie bereits für die RA etabliert, der Treat-to-target-Ansatz verfolgt werden (Abbildung 3) (14, 75). Dieser umfasst die Definition konkreter Behandlungsziele im Rahmen einer gemeinsamen Entscheidungsfindung von Patienten und Rheumatologen sowie Regeln zur Überwachung der Krankheitsaktivität und zur Anpassung der Therapie, wenn die vordefinierten Ziele binnen 3 – 6 Monaten nicht erreicht werden (75). Entsprechende Empfehlungen für die PsA wurden 2017 aktualisiert und nennen als Therapieziel die klinische Remission (definiert als die Abwesenheit klinischer oder labortechnischer Anzeichen einer signifikanten Krankheitsaktivität) bezogen muskuloskelettale und extraartikuläre Manifestationen. Alternativ kann auch eine niedrige Krankheitsaktivität das Therapieziel darstellen, da eine Remission im klinischen Alltag schwer erreichbar sein kann. Die Messung der Krankheitsaktivität erfolgt anhand von klinischen Symptomen und Akutphase-Proteinen. Dabei sollen validierte Messinstrumente für die muskuloskelettale Krankheitsaktivität und für Haut- und andere extraartikuläre Manifestationen eingesetzt werden. In der PsA sollen vorrangig die minimal disease activity (MDA) oder der disease activity in psoriatic arthritis (DAPSA) in Betracht gezogen werden (14). Daneben existieren weitere kombinierte Scores zur Erfassung der Krankheitsaktivität wie z. B. der psoriatic arthritis disease activity score (PASDAS) (122, 123). Wurde das Therapieziel erreicht, sollte es idealerweise im weiteren Verlauf der Erkrankung beibehalten werden (14).

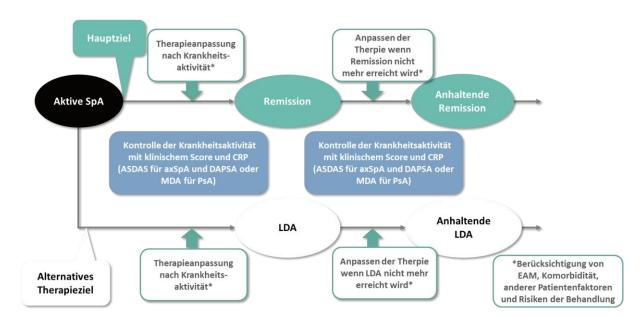


Abbildung 3: Treat-to-target-Konzept in der SpA

ASDAS: ankylosing spondylitis disease activity score; axSpA: axiale Spondyloarthritis; CRP: C-reaktives Protein; DAPSA: disease activity in psoriatic arthritis; EAM: extra-artikuläre Manifestationen LDA: low disease activity; MDA: minimal disease activity; PsA: Psoriasis-Arthritis; SpA: Spondyloarthritis

Quelle: Modifiziert nach (14)

Medikamentöse Therapie

Die Behandlungsempfehlungen der EULAR (Abbildung 4) fokussieren sich hauptsächlich auf die nicht topische pharmakologische Behandlung der muskuloskelettalen Manifestationen der PsA. Im Fall einer maßgeblichen Hautbeteiligung wird empfohlen, einen Dermatologen hinzuzuziehen. Der Behandlungsalgorithmus der EULAR wird in vier Phasen unterteilt: Die Behandlung muskuloskelettaler Symptome sollte bei Vorliegen einer Mono- oder Oligoarthritis ohne schlechte Prognosefaktoren, einer Enthesitis oder einer vorwiegend axialen Manifestation zunächst mit nicht steroidalen Antirheumatika (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) erfolgen. Auch lokale Glukokortikoid-Injektionen können als Begleittherapie in Erwägung gezogen werden, systemische Glukokortikoide sollten allerdings nur vorsichtig und in geringer Dosierung gegeben werden (Phase 1). Nach unzureichendem Ansprechen auf diese

Primärtherapie unterscheiden sich die Behandlungsempfehlungen je nach Manifestationsform der PsA (Mono/Oligoarthritis vs. Enthesitis vs. vorwiegend axial).

Im Falle einer hauptsächlich peripheren Manifestation, insbesondere bei Patienten mit Polyarthritis (mit oder ohne Daktylitis), aber auch bei Patienten mit schlechten Prognosefaktoren bei einer Mono- oder Oligoarthritis, ist im Therapiealgorithmus der Einsatz von konventionellen synthetischen DMARDs (conventional synthetic DMARDs, csDMARDs) (Methotrexat (MTX), Sulfasalazin oder Leflunomid) vorgesehen (Phase 2). Wenn das Behandlungsziel mit mindestens einem csDMARD binnen 3-6 Monaten nicht erreicht wird, sollte eine bDMARD-Therapie (TNF-Inhibitor, IL-17-Inhibitor oder IL-12/23-Inhibitor) begonnen werden (Phase 3). Wenn ein bDMARD ungeeignet ist, kann ein JAK-Inhibitor eingesetzt werden. Bei einer gleichzeitigen chronisch-entzündlichen Darmerkrankung oder einer Uveitis sollen TNF-Inhibitoren vor MTX bevorzugt werden. Bei relevanter Hautbeteiligung sollte vorzugsweise ein IL-17- oder IL-12/23-Inhibitor eingesetzt werden. Die derzeitige Empfehlung sieht eine Kombinationstherapie mit MTX vor, sofern der Patient auch vorher schon MTX bekommen hat; es wird jedoch betont, dass weitere Forschung zu diesem Thema notwendig ist. Nach fehlendem Ansprechen auf mindestens ein csDMARD und ein bDMARD jeweils binnen 3-6 Monaten, oder wenn bDMARDs für den Patienten nicht geeignet sind, wird der Einsatz eines JAK-Inhibitors empfohlen. Wenn bei Patienten mit milder weder bDMARDs noch JAK-Inhibitoren geeignet sind, kann Phosphodiesterase (PDE)-4-Inhibitor (Apremilast) gegeben werden.

Patienten mit eindeutiger Enthesitis sollten nach unzureichendem Ansprechen auf NSAIDs oder lokale Glukokortikoid-Injektionen (Phase 1) kein csDMARD, sondern direkt ein bDMARD (TNF-Inhibitor, IL-17-Inhibitor oder IL-12/23-Inhibitor) bzw. einen JAK-Inhibitor, wenn ein bDMARD ungeeignet ist, erhalten (Phase 3). Auch bei vorwiegend axialer Erkrankung sollte nach fehlendem Ansprechen auf NSAIDs ein bDMARD, üblicherweise ein TNF-Inhibitor, bei relevanter Hautbeteiligung jedoch ein IL-17-Inhibitor, gegeben werden.

Für die Manifestationsformen Arthritis und/oder Enthesitis gilt, dass bei unzureichendem Ansprechen auf ein bDMARD binnen 3 – 6 Monaten oder falls der Patient die Behandlung nicht verträgt, auf ein anderes bDMARD, einen JAK-Inhibitor oder einen PDE-4-Inhibitor gewechselt werden kann (Phase 4). Auch der einmalige Wechsel innerhalb der gleichen Klasse von bDMARDs ist möglich. Bei Patienten mit vorwiegend axialer Erkrankung ist ein Wechsel des bDMARDs innerhalb oder zwischen den Klassen von TNF-Inhibitoren oder IL-17-Inhibitoren möglich (75).

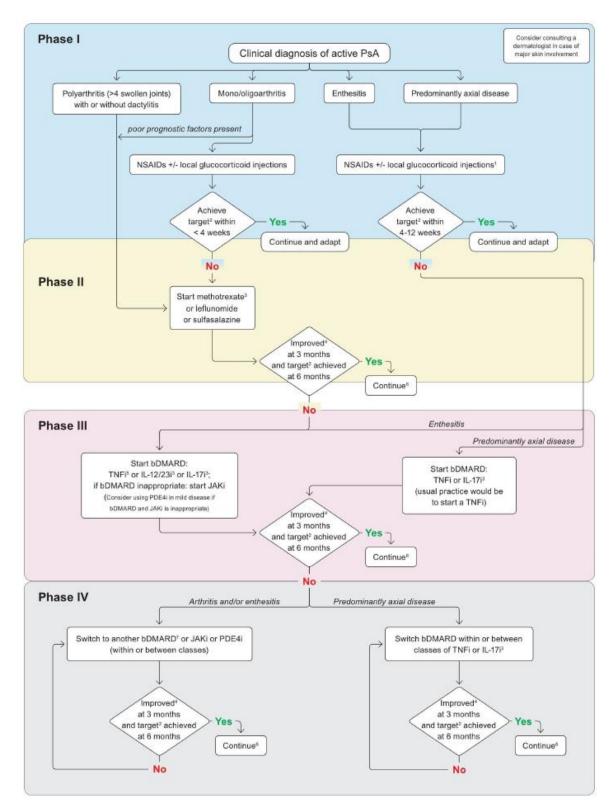


Abbildung 4: Behandlungsalgorithmus der EULAR für die PsA

bDMARD: biologisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; EULAR: European League Against Rheumatism; IL-12/23i: Interleukin-12/23-Inhibitor; IL-17i: Interleukin-17-Inhibitor; JAKi: Januskinase-Inhibitor; NSAID: nicht steroidales Antirheumatikum; PDE4i: Phosphodiesterase-4-Inhibitor; PsA: Psoriasis-Arthritis; TNFi: Tumornekrosefaktor-Inhibitor. Quelle: (75)

Die GRAPPA-Empfehlungen (Abbildung 5) sind unterteilt in sechs klinische Domänen der PsA: periphere Arthritis, axiale Erkrankung, Enthesitis, Daktylitis, Haut, Nägel. Insgesamt spiegeln auch sie den in den EULAR-Empfehlungen beschriebenen Therapiealgorithmus von initialer NSAID-Gabe, gefolgt von csDMARDs und schließlich von bDMARDs und PDE-4-Inhibitoren wider. JAK-Inhibitoren werden hier noch nicht erwähnt, da zum Zeitpunkt der Erstellung der Empfehlungen noch kein JAK-Inhibitor für die Behandlung der PsA zugelassen war. Zur Behandlung von Haut- und Nagelmanifestationen kommen initial topische Therapien, falls indiziert, zum Einsatz (118).

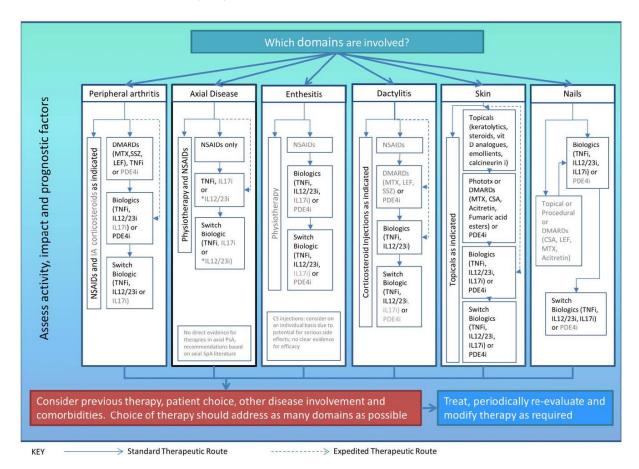


Abbildung 5: Behandlungsalgorithmus der GRAPPA für die PsA

CS: Corticosteroid; CSA: Cyclosporin A; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GRAPPA: Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis; IA: intraartikulär; IL-12/23i: Interleukin-12/23-Inhibitor; LEF: Leflunomid; MTX: Methotrexat; NSAID: nicht steroidales Antirheumatikum; PDE-4i: Phosphodiesterase-4-Inhibitor (Apremilast); phototx: Phototherapie; PsA: Psoriasis-Arthritis; SpA: Spondyloarthritis; SSZ: Sulfasalazin; TNFi: Tumornekrosefaktor-Inhibitor; vit: Vitamin Quelle: (118)

Beide Empfehlungen betonen, dass Therapieentscheidungen gemeinsam von behandelndem Arzt und Patient getroffen werden und neben den klinischen Faktoren, wie Krankheitsaktivität, Komorbiditäten und Vortherapien, die individuellen Präferenzen des Patienten in die Entscheidung einfließen sollen (75, 118).

Aktuelle Therapieoptionen

Die aktuell in der Indikation PsA verfügbaren Therapieoptionen lassen sich in verschiedene Wirkstoffklassen unterteilen. Zunächst können zur Symptomkontrolle NSAIDs eingesetzt werden, wie z. B. Diclofenac. Weiterhin stehen auch Glukokortikoide wie Prednisolon, Prednison und Triamcinolon zur Verfügung. Zu den eher unspezifisch immunsuppressiv und/oder antiinflammatorisch wirkenden csDMARDs, die vor allem bei peripherer Erkrankung zum Einsatz kommen, gehören MTX und Leflunomid.

Nach unzureichendem Ansprechen auf konventionelle Therapien werden für die leitlinienkonforme Therapieeskalation bDMARDs oder zielgerichtete synthetische DMARDs (targetic synthetic DMARDs, tsDMARDs) empfohlen. In folgenden Therapielinien wird jeweils ein Wechsel des Wirkmechanismus empfohlen. Bei den bDMARDs handelt es sich um zielgerichtete Therapien, die entweder Zytokine oder Zytokinrezeptoren blockieren, die eine zentrale Rolle für die Pathogenese der PsA spielen oder spezifisch gegen T-Zellen wirksam sind. Fünf der derzeit verfügbaren bDMARDs sind TNF-Inhibitoren: Adalimumab, Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab und Infliximab. Des Weiteren sind vier Vertreter der Wirkstoffklasse der IL-Inhibitoren in der Indikation PsA zugelassen: Ixekizumab und Secukinumab (IL-17-Inhibitoren), Ustekinumab (IL-12/23-Inhibitor) und Guselkumab. Das zytotoxische T-Lymphozyten-Antigen-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4)-Fusionsmolekül Abatacept führt über eine Bindung an CD80 und CD86 auf Antigen präsentierenden Zellen zu einer Blockade der T-Zell-Aktivierung, wobei Abatacept von den Autoren der EULAR-Leitlinie auf Grund unzureichender Wirksamkeit erst nach Versagen eines anderen bDMARD empfohlen wird (75).

Schließlich stehen noch drei tsDMARDs zur Verfügung, die JAK-Inhibitoren Upadacitinib und Tofacitinib sowie der PDE-4-Inhibitor Apremilast. Diese greifen gezielt in intrazelluläre Signalwege ein (16, 75, 118). Der Einsatz von Apremilast wird erst nach unzureichendem Ansprechen auf ein csDMARD empfohlen und wenn ein bDMARD oder JAK-Inhibitor nicht geeignet ist.

Limitationen

Bei der PsA handelt es sich um eine chronische und progredient verlaufende Erkrankung, sodass eine langfristige Behandlung der Patienten erforderlich ist. Das Krankheitsbild erstreckt sich über verschiedene klinische Domänen, wobei die Krankheitsaktivität in den einzelnen Domänen patientenindividuell unterschiedlich stark ausgeprägt ist. Bisher steht keine Behandlungsoption zur Verfügung, mit der die Therapieziele einer Remission oder niedrigen Krankheitsaktivität bei allen Patienten dauerhaft erreicht werden können. Gründe dafür sind eine nicht ausreichende Wirksamkeit per se, die Entwicklung von Unverträglichkeiten und ein Wirkverlust über die Zeit. Es besteht daher weiterhin ein hoher Bedarf an alternativen Behandlungsmöglichkeiten, die eine Langzeittherapie bei stabiler Krankheitskontrolle und einem akzeptablen Sicherheitsprofil ermöglichen.

NSAIDs und lokale Glukokortikoid-Injektionen werden hauptsächlich zur Linderung von Schmerzen bei Patienten mit milder Erkrankung eingesetzt, sind allerdings nicht geeignet, um

die Progression der Erkrankung und hier insbesondere die Gelenkzerstörung aufzuhalten oder zu verzögern (37). Auch in Bezug auf die Hautsymptomatik zeigen sie keine Wirksamkeit (75). Zudem treten unter der langfristigen Therapie mit NSAIDs häufig gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit, Ulzerationen und Durchfall, sowie kardiovaskuläre Nebenwirkungen auf (124, 125). Glukokortikoide sollten aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils nur in geringer Dosierung und über einen kurzen Zeitraum gegeben werden. Da NSAIDs und lokale Glukokortikoid-Injektionen somit vorwiegend als klassische Schmerz- und Entzündungshemmer eingesetzt werden und keinen direkten Einfluss auf den Krankheitsverlauf und den Schutz der Gelenke haben, besteht ein therapeutischer Bedarf, der gemäß international anerkannten Therapieempfehlungen initial durch csDMARDs gedeckt werden soll. Letztere wirken direkt auf den Krankheitsprozess ein, verlangsamen die Progression der Erkrankung und dienen der Symptomkontrolle. Der Einsatz von csDMARDs wird nur bei Patienten mit peripherer Arthritis empfohlen, aufgrund fehlender Wirksamkeit jedoch nicht bei überwiegender Enthesitis oder axialer Manifestation (75). Nach den EULAR-Empfehlungen ist MTX das csDMARD der ersten Wahl. Die wissenschaftliche Evidenz zur Wirksamkeit von csDMARDs bei der PsA ist allerdings begrenzt (75). Im Gegensatz zur RA konnte für kein csDMARD in dieser Indikation eine Verzögerung der Progression von Gelenkdestruktionen belegt werden (126). Die Empfehlung für den Einsatz von csDMARDs beruht daher lediglich auf Beobachtungsstudien und auf den geringen Kosten sowie der guten Zugänglichkeit der Wirkstoffe (118). Das häufig eingesetzte MTX wird zudem von vielen Patienten aufgrund von Nebenwirkungen wie Übelkeit abgesetzt (127). In einer multinationalen Umfrage berichtete etwa die Hälfte der PsA-Patienten unter csDMARD-Therapie, dass sie ihre Behandlung als belastend empfinden. Als häufigste Gründe hierfür und für Therapieabbrüche wurden fehlende Wirksamkeit und Nebenwirkungen genannt (98).

Die Wirkstoffklasse der bDMARDs kommt vor allem bei einer stark ausgeprägten Symptomatik zum Einsatz oder wenn unter vorangegangenen Therapien das angestrebte Therapieziel nicht erreicht werden konnte. Die Auswahl eines bestimmten Wirkstoffs ist von verschiedenen Faktoren abhängig, wie der dominierenden Manifestationsform oder Komorbiditäten. IL-17- und IL-12/23-Inhibitoren haben beispielsweise einen größeren Einfluss auf die Hautsymptomatik als TNF-Inhibitoren. IL-12/23-Inhibitoren werden dagegen nicht empfohlen, wenn eine hauptsächlich axiale Manifestation vorliegt. Für Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen sind wiederum IL-17-Inhibitoren nicht geeignet (75). Die Anwendung von bDMARDs, insbesondere von TNF-Inhibitoren, geht mit einem erhöhten Risiko für verschiedene, auch schwere Infektionen und für die Reaktivierung einer Tuberkulose einher (128, 129). Für die meisten TNF-Inhibitoren besteht zudem eine Kontraindikation bei mäßiger bis schwerer Herzinsuffizienz (108, 130-133). Ähnlich wie bei csDMARDs, empfindet etwa die Hälfte der PsA-Patienten unter bDMARD-Therapie ihre Behandlung aufgrund von fehlender Wirksamkeit und Unverträglichkeiten als belastend (98).

Der PDE-4-Inhibitor Apremilast sollte nur bei Patienten mit milder Erkrankung zum Einsatz kommen, oder bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine csDMARD-Therapie, für die weder ein bDMARD noch ein JAK-Inhibitor in Frage kommt. Denn in klinischen

Studien konnte kein hochgradiges Ansprechen auf Apremilast gezeigt werden und sein Einfluss auf die radiologische Progression der Erkrankung ist unklar (75).

Trotz der bereits existierenden medikamentösen Behandlungsoptionen für die PsA zeigen die genannten Limitationen deutlich, dass weiterhin ein hoher Bedarf an innovativen Therapiealternativen besteht. Mit den aktuellen Therapieoptionen ist keine langfristige Therapie möglich, die den fortschreitenden Progress der Erkrankung aufhält und mit der Patienten eine möglichst langanhaltende Remission erreichen.

Für die Beeinflussung der Entzündungsreaktionen und der sich hieraus ergebenden klinischen Wirksamkeit ist entscheidend, dass mit der JAK-Inhibierung im Gegensatz zu den monozytokin-fokussierten Therapieoptionen der TNF- und IL-17-Inhibitoren ein multizytokin- orientierter Ansatz für die Therapie des facettenreichen Krankheitsgeschehens der PsA zur Verfügung steht.

Upadacitinib in der Behandlung der PsA

Upadacitinib gehört zur pharmakologischen Klasse der JAK-Inhibitoren. Die Familie der JAK besteht aus vier Mitgliedern, JAK1, JAK2, JAK3 und TYK2, die intrazellulär an der Signaltransduktion verschiedener Zytokine und Wachstumsfaktoren beteiligt sind. werden bei Proinflammatorische Zytokine chronisch-entzündlichen pathologisch überproduziert und spielen auch bei rheumatischen Erkrankungen wie der PsA eine zentrale Rolle im Entzündungsgeschehen (44). Neben Upadacitinib ist mit Tofacitinib ein weiterer JAK-Inhibitor in der Indikation PsA zugelassen. Beide Wirkstoffe bieten im Vergleich zu den bislang verfügbaren medikamentösen Therapieoptionen einen neuartigen Therapieansatz. 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 (134). Upadacitinib dagegen ist ein 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. Von zytoplasmatischen JAK1-Signalen sind u. a. die entzündungsbedingte Akutphasen-Antwort und die Aktivierung und funktionale Regulation von Synoviozyten und Osteoklasten bzw. der Knochenresorption abhängig (50, 55, 135). Entsprechend stellen besonders JAK1-Inhibitoren effektive Wirkstoffe für eine Behandlung der PsA dar. Dagegen sind JAK2-Signale insbesondere für die Blutbildung und die Reifung der roten Blutkörperchen aus Retikulozyten notwendig. In den verschiedenen präklinischen Modellen der RA konnten neben der Abwesenheit von negativen hämatologischen Effekten und ungewollten Auswirkungen auf die humorale Immunität ebenfalls ein bedeutender antiinflammatorischer sowie ein schützender Effekt auf Knorpel und Knochen nachgewiesen werden (136). Ziel der Entwicklung von Upadacitinib war ein optimiertes Nutzen-Risikoprofil mit hoher klinischer Wirksamkeit und einem gut charakterisierten Sicherheitsprofil (136).

Tabelle 3-5: Übersicht der SELECT-PsA-Studien

| | SELECT-PsA 1 (M15-572) | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|
| Population | Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf die Behandlung mit mindestens einem nicht-biologischen DMARD unzureichend angesprochen haben | | | |
| Intervention | Upadacitinib 15 mg vs. Upadacitinib 30 mg vs. Placebo vs. Adalimumab | | | |
| primärer Endpunkt | Anteil der Patienten, die zu Woche 12 ein Ansprechen nach ACR20 zeigen | | | |
| signifikante Ergebnisse (primärer Endpunkt, Remission, MDA) | Der primäre Endpunkt wurde erreicht, indem Upadacitinib in beiden Dosierungen eine statistisch signifikante nicht Unterlegenheit gegenüber Adalimumab bezüglich des ACR20-Ansprechens zu Woche 12 zeigte. Zu Woche 56 erreichten signifikant mehr Patienten unter Upadacitinib-Therapie eine Remission (DAPSA ≤ 3,3) bzw. eine minimale (MDA) oder niedrige Krankheitsaktivität (PASDAS < 3,2) als unter Adalimumab. | | | |
| | SELECT-PsA 2 (M15-554) | | | |
| Population | Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf die Behandlung mit mindestens einem bDMARD unzureichend angesprochen haben | | | |
| Intervention | Upadacitinib 15 mg vs. Upadacitinib 30 mg vs. Placebo | | | |
| primärer Endpunkt | Anteil der Patienten, die zu Woche 12 ein Ansprechen nach ACR20 zeigen | | | |
| signifikante Ergebnisse (primärer Endpunkt, Remission, MDA) | Der primäre Endpunkt wurde erreicht, indem Upadacitinib eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo bezüglich des ACR20-Ansprechens zu Woche 12 zeigte. Zudem erreichten im Upadacitinib-Arm zu Woche 24, statistisch signifikant mehr Patienten ein ACR20/50/70-Ansprechen und eine minimale Krankheitsaktivität (MDA) als im Placebo-Arm. | | | |
| ACR20: 20 % Verbesserung der American College of Rheumatology-Kriterien; bDMARD: biologisches | | | | |

ACR20: 20 % Verbesserung der American College of Rheumatology-Kriterien; bDMARD: biologisches DMARD; DAPSA: disease activity in psoriatic arthritis; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; MDA: minimale Krankheitsaktivität; PASDAS: psoriatic arthritis disease activity score; PsA: Psoriasis-Arthritis

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Upadacitinib in der Indikation PsA wurde in einem robusten Studienprogramm unter anderem mit zwei pivotalen Phase-III-Studien auf verschiedenen Ebenen des Behandlungsalgorithmus untersucht. Darunter sind bDMARD-naive Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf mindestens ein nicht-biologisches DMARD sowie Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf mindestens ein bDMARD. Die Patienten erhielten jeweils Upadacitinib 15 mg, Upadacitinib 30 mg, Adalimumab 40 mg (nur in der SELECT-PsA 1) oder Placebo. Die Placebogruppe erhielt jeweils ab Woche 24 Upadacitinib 15 mg bzw. 30 mg (137, 138).

Das Upadacitinib-Studienprogramm umfasst bislang acht Zulassungsstudien in der RA, PsA und AS mit insgesamt über 4.000 Patienten (139-147). Eine Übersicht über die beiden Studien des SELECT-PsA-Studienprogramms ist Tabelle 3-5 zu entnehmen.

Die Studie SELECT-PsA 1 ist eine randomisierte Phase-III-Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Upadacitinib gegenüber Placebo und der ZVT Adalimumab bei erwachsenen Patienten mit aktiver PsA, die auf mindestens ein nicht-biologisches DMARD unzureichend angesprochen oder die Therapie nicht vertragen haben, untersucht wurden (137).

Die Studie SELECT-PsA 2 ist eine randomisierte Phase-III-Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Upadacitinib gegenüber Placebo bei erwachsenen Patienten mit aktiver PsA, die auf mindestens ein bDMARD unzureichend angesprochen oder die Therapie nicht vertragen haben, untersucht wurden (138).

In beiden Studien konnte eine deutliche und signifikant bessere Wirksamkeit von Upadacitinib im Vergleich zu Adalimumab bzw. Placebo in primären und sekundären Endpunkten gezeigt werden. Im Rahmen der Untersuchungen zur Verträglichkeit wurde ein konstantes Sicherheitsprofil ohne unerwartete Nebenwirkungen beobachtet (Modul 4A Abschnitt 4.3.1.3.).

Fazit

Für viele Patienten mit PsA sind trotz verfügbarer Therapieoptionen in Form von csDMARDs, bDMARDs und tsDMARDs die Therapieziele einer niedrigen Krankheitsaktivität und besonders einer anhaltenden Remission nach wie vor nicht zu erreichen. Entsprechend besteht weiterhin ein hoher Bedarf an neuen Therapieoptionen. Upadacitinib ist daher wegen seines guten Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofils und als orale Einnahme eine Bereicherung der Therapielandschaft. Über das gesamte bisher ausgewertete Studienprogramm zeigt Upadacitinib über verschiedene Patientenpopulationen hinweg konsistent gute Ansprechraten und dabei ein konstantes Sicherheitsprofil ohne unerwartete Nebenwirkungen. Im direkten Vergleich zum Therapiestandard Adalimumab erreichen unter Upadacitinib statistisch signifikant mehr Patienten eine Remission bzw. niedrige oder minimale Krankheitsaktivität.

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 Fachinformation 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Upadacitinib ist zugelassen zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Upadacitinib kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden (119). Es liegen derzeit nur unzureichende Daten zur Prävalenz der aktiven PsA in Deutschland vor. Die Patientenzahlen werden daher auf der Grundlage der Routinedatenanalyse der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV), welche dem Modul 3A des Nutzendossiers für Ixekizumab in der Indikation PsA entnommen wurde, hergeleitet (148). Der G-BA hat diese Patientenzahlen als nachvollziehbar und plausibel akzeptiert und in seine Beschlüsse zu Ixekizumab und nachfolgend zu Tofacitinib aufgenommen (149, 150).

Um die Aktualität dieser Analyse, die auf GKV-Routinedaten im Beobachtungszeitraum 01.01.2012 – 31.12.2016 basiert, zu überprüfen, wurde eine orientierende Literaturrecherche nach Prävalenz- und Inzidenzraten für die PsA durchgeführt. Aus der orientierenden Literaturrecherche zur Prävalenz und Inzidenz der PsA in Deutschland ergeben sich keine Hinweise darauf, dass sich die im Modul 3A des Ixekizumab-Dossiers berichteten Annahmen und Anteile aus der GKV-Routinedatenanalyse grundlegend geändert haben. Diese Anteile und Annahmen werden daher zur Herleitung der Prävalenz und Inzidenz der PsA in Deutschland herangezogen.

Die Berechnungen zur Prävalenz und Inzidenz wurden mit Excel durchgeführt und basieren auf gerundeten Zahlen. Anteile in Prozent werden auf maximal drei Nachkommastellen gerundet im Excel-Dokument zur Berechnung verwendet. Angaben zu Patientenzahlen werden immer als gerundete ganze Zahlen dargestellt (151).

Prävalenz der PsA in Deutschland

Die Prävalenz der aktiven PsA bei erwachsenen Patienten wird ausgehend von der Gesamtbevölkerung hergeleitet (Abbildung 6):

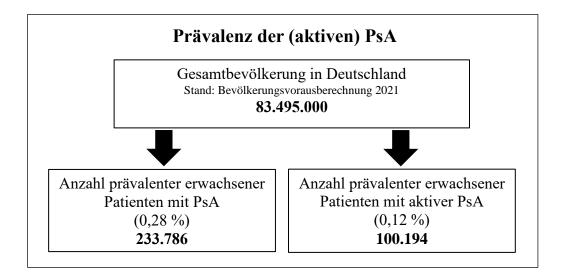


Abbildung 6: Herleitung der Prävalenz der (aktiven) PsA.

PsA: Psoriasis-Arthritis Quellen: (148, 151, 152)

Prävalenz der PsA in der erwachsenen deutschen Bevölkerung

Eine Prävalenzrate der PsA von 0,28 % der Gesamtbevölkerung kann der GKV-Routinedatenanalyse in Modul 3A des Ixekizumab-Dossiers entnommen werden (148). Hierzu zählten alle erwachsenen Patienten mit einer gesicherten ambulanten oder stationären Hauptoder Nebendiagnose einer PsA (ICD-10-GM-Codes: L40.5, M07.0*, M07.1*, M07.2, M07.3*) im Aufgriffzeitraum: 1. Januar 2016 bis 31. Dezember 2016. Die ambulanten Diagnosen waren in zwei unterschiedlichen Quartalen (M2Q-Kriterium) oder durch zwei unterschiedliche Ärzte innerhalb eines Jahres zu stellen (148). Bei einer Gesamtbevölkerung von 83.495.000 (Bevölkerungvorausberechnung 2021) entspricht dies 233.786 prävalenten erwachsenen Patienten mit PsA in Deutschland im Jahr 2021.

Prävalenz der aktiven PsA in der erwachsenen deutschen Bevölkerung

Eine aktive PsA liegt nach EULAR und ACR-Leitlinie dann vor, wenn bei einem Patienten inakzeptable, belastende Symptome der PsA vorliegen. Dabei handelt es sich z. B. um ein oder mehrere entzündete und/oder druckempfindliche Gelenke, druckempfindliche Enthesen, eine Daktylitis, entzündliche Rückenschmerzen und/oder klinisch relevante extraartikuläre Manifestationen. Es ist weiterhin davon auszugehen, dass eine solche aktive mit inakzeptablen Symptomen verbundene Erkrankung behandelt wird (75, 153). Um diese Definition in der GKV-Routinedatenanalyse in Modul 3A des Ixekizumab-Dossiers abzubilden, wurde angenommen, dass alle Patienten mit einer aktiven systemischen Behandlung zu dieser Gruppe gehören. Es wurde demnach ein Anteil von 0,12 % der Gesamtbevölkerung als erwachsene Patienten mit aktiver PsA bestimmt. Bei einer Gesamtbevölkerung von 83.495.000 (Bevölkerungsvorausberechnung 2021) ergeben sich somit 100.194 prävalente erwachsene Patienten mit aktiver PsA in Deutschland.

Alters-, geschlechts- und gewichtsspezifische Unterschiede

Die orientierende Recherche erbrachte auch keine Hinweise darauf, dass die Prävalenzverteilung nach Alter und Geschlecht von der im Modul 3A des Ixekizumab-Dossiers berichteten abweicht. Hier war eine praktische Gleichverteilung der Prävalenz auf die Geschlechter festgestellt worden. Nach dem Alter ergeben sich deutliche Unterschiede zwischen Kindern bzw. Jugendlichen und Erwachsenen. Mit etwas mehr als der Hälfte aller prävalenten Patienten kommt die PsA am häufigsten im Altersstratum von 50 – 69 Jahren vor (148).

Verschiedene Studien und Register berichten für PsA-Patienten ein höheres durchschnittliches Körpergewicht sowie einen höheren Body Mass Index (BMI).

Inzidenz der PsA in Deutschland

Eine orientierende Literaturrecherche zu den Inzidenzraten ergab keine aktuelleren Daten zur Inzidenz der PsA in Deutschland als die bereits im Modul 3A des Ixekizumab-Dossiers berichteten Werte (148). In vorangegangen Verfahren in der Indikation wurde eine Spanne an Inzidenzraten aus verschiedenen europäischen Ländern zur Herleitung der jährlichen Neuerkrankungen genutzt (148, 154, 155). Sewerin et al. haben in der Zwischenzeit in einer umfangreichen GKV-Datenanalyse neu bestimmte Inzidenzraten berichtet. Diese Daten bestätigen zudem eine leicht erhöhte Inzidenz bei Frauen (156). Die Inzidenz der PsA aus der GKV-Datenanalyse von Sewerin et al. liegt mit 0,011 % innerhalb der zuletzt betrachteten Spanne von 0,008 – 0,041 % der Gesamtbevölkerung, (Tabelle 3-6) (148). Wird diese Spanne auf die Gesamtbevölkerung von 83.495.000 (Bevölkerungsvorausberechnung 2021) angewendet, ergeben sich hieraus zwischen 6.680 und 34.233 inzidente PsA-Patienten in Deutschland.

Tabelle 3-6: Inzidenzraten für die PsA

| Publikation | Bezugsjahr | Land | Inzidenzrate [%] |
|-----------------------------------|-------------|-------------|------------------|
| Modul 3A Ixekizumab (2018)a | 1999 – 2000 | Schweden | 0,008 |
| Modul 3A Ixekizumab (2018)a | 2000 | Finnland | 0,023 |
| Modul 3A Ixekizumab (2018)a (148) | 2006 – 2008 | Norwegen | 0,041 |
| Sewerin et al. 2019 (156) | 2009 – 2012 | Deutschland | 0,011b |

a: Diese Werte werden auch im Modul 3B Secukinumab (154) und im Modul 3A Tofacitinib (155) berichtet und zur Herleitung der Inzidenz der PsA in Deutschland herangezogen.

b: Eigene Berechnung aus den in der Quelle angegebenen geschlechtsspezifischen Werten zur Inzidenz PsA: Psoriasis-Arthritis

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 die Angabe von Quellen.

Tabelle 3-7: 5-Jahresprognose für die 1-Jahresprävalenz der (aktiven) PsA in der deutschen Gesamtbevölkerung

| Jahr | Bevölkerung | Prävalenz der PsA ^a | Prävalenz der aktiven PsA ^b |
|------|-------------|--------------------------------|----------------------------------------|
| 2021 | 83.495.000 | 233.786 | 100.194 |
| 2022 | 83.591.000 | 234.055 | 100.309 |
| 2023 | 83.654.000 | 234.231 | 100.385 |
| 2024 | 83.682.000 | 234.310 | 100.418 |
| 2025 | 83.674.000 | 234.287 | 100.409 |
| 2026 | 83.631.000 | 234.167 | 100.357 |

a: Anteil GKV-Analyse Ixekizumab: 0,28 %b: Anteil GKV-Analyse Ixekizumab: 0,12 %

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PsA: Psoriasis-Arthritis

Quelle: (148, 151, 152)

Zur Entwicklung von Prävalenz und Inzidenz innerhalb der nächsten fünf Jahre liegen keine Angaben aus der Literatur vor. Es sind keine wesentlichen Veränderungen der Anteile der Inzidenz bzw. der Prävalenz der (aktiven) PsA in Deutschland zu erwarten, die tatsächlichen Patientenzahlen verändern sich somit nur aufgrund der sich verändernden Gesamtbevölkerungszahl (Tabelle 3-7). Somit wird die Prävalenz von 0,28 % der erwachsenen Bevölkerung auch für die nächsten fünf Jahre unverändert fortgeschrieben.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-8: 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 | 34.066 | 29.910 | |
| (als Monotherapie oder in | Population A ^{a, c} | | |
| Kombination mit MTX) | 23.506 | 20.638 | |
| | Population B ^{a, d} | | |
| | 10.560 | 9.272 | |

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

bDMARD: biologisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MTX: Methotrexat; PsA: Psoriasis-Arthritis

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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 aktiven PsA bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Die Zielpopulation wird in zwei Patientenpopulationen unterteilt (Tabelle 3-8). Im Folgenden werden die einzelnen Schritte zur Herleitung der Zielpopulation sowie der Populationen A und B beschrieben. Wie für die Herleitung der Prävalenz und Inzidenz der PsA in Deutschland sollen auch für die Herleitung der Zielpopulation die Annahmen aus der GKV-Routinedatenanalyse in Modul 3A des Ixekizumab-Dossiers herangezogen werden (148). Zudem hat der G-BA in vorangegangenen Verfahren im Anwendungsgebiet diese Annahmen und Anteile sowie die daraus resultierenden Patientenzahlen akzeptiert (149, 150).

b: Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

c: Population A: Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-naive Patienten).

d: Population B: Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-erfahrene Patienten).

Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

In Abbildung 7 sind die einzelnen Schritte zur Ableitung der Zielpopulation für Upadacitinib in der Indikation aktive PsA dargestellt. Wie auch in Abschnitt 3.2.3 beschrieben, ergeben sich für die Anzahl der Patienten mit aktiver PsA insgesamt 100.194 Patienten in Deutschland. Ausgehend von diesen systemisch behandelten Patienten mit aktiver PsA kann die Anzahl der Patienten, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, bestimmt werden. In der GKV-Routinedatenanalyse (Beobachtungszeitraum: 2012 – 2016) im Modul 3A des Ixekizumab-Dossiers wurde dieser Anteil mit 34 % aller Patienten unter systemischer Therapie (aktive PsA) berichtet (148). Es ergeben sich demnach insgesamt 34.066 Patienten im Jahr 2021 bzw. 29.910 Patienten in der GKV.

Population A: bDMARD-naive und Population B: bDMARD-erfahrene Patienten

Der G-BA hat die Zielpopulation in die zwei Populationen A und B nach bDMARD-Vorbehandlung unterschieden. Aus der GKV-Routinedatenanalyse in Modul 3A des Ixekizumab-Dossiers ergeben sich für diese Populationen Anteile von 69 % (bDMARD-naive Patienten) bzw. 31 % (bDMARD-erfahrene Patienten) der Zielpopulation. Diesen Anteilen liegt die Annahme zu Grunde, dass wenn 31 % der systemisch behandelten Patienten (aktive PsA) auf eine oder mehrere Therapien mit bDMARD unzureichend angesprochen haben, und damit bDMARD-erfahren sind, im Umkehrschluss 69 % aller systemisch behandelten Patienten bDMARD-naiv sein müssen. Vergleichbare Anteile werden auch in Publikationen beschrieben (157, 158). Zur Bestimmung des GKV-Anteils der jeweiligen Populationen werden die entsprechenden Anteile in der Gesamtbevölkerung mit dem prozentualen Anteil der GKV-Versicherten (87,8 %) multipliziert (159). Für Population A ergeben sich demnach insgesamt 23.506 Patienten bzw. 20.638 Patienten in der GKV und für Population B insgesamt 10.560 Patienten bzw. 9.272 Patienten in der GKV jeweils bezogen auf die Gesamtbevölkerung (Vorausberechnung 2021).

Ableitung der Anzahl der Patienten bzw. der GKV-Patienten in der Zielpopulation und der Populationen A und B

Anzahl prävalenter erwachsener Patienten mit aktiver PsA in der Gesamtbevölkerung (0,12 %)

100.194



Zielpopulation:

Anzahl prävalenter erwachsener Patienten mit aktiver PsA und systemischer Therapie (34 % der Patienten mit aktiver PsA) in der Gesamtbevölkerung

34.066 in der GKV (87,8 %) **29.910**



Population A:

Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (69 %)

> in der Gesamtbevölkerung 23.506 in der GKV (87,8 %) 20.638



Stand: 29.01.2021

Population B:

Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (31 %) in der Gesamtbevölkerung

10.560 in der GKV (87,8 %) **9.272**

Abbildung 7: Ableitung der Anzahl der Patienten bzw. der GKV-Patienten in der Zielpopulation und der Populationen A und B

bDMARD: biologisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PsA. Psoriasis-Arthritis

Quellen: (148, 151, 159)

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-9: 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) | wertendes mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzens | | Anzahl der Patienten in der GKV |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|---------------------------------------|
| Upadacitinib (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX) | Population A: erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-naive Patienten) | beträchtlich | 20.638 |
| Upadacitinib (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX) | Population B: erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-erfahrene Patienten) | nicht belegt | 9.272 |

bDMARD: biologisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MTX: Methotrexat; PsA. Psoriasis-Arthritis

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 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 Population A vor. Die Angabe zur Anzahl der Patienten in der GKV, für die ein medizinischer Zusatznutzen besteht, entspricht daher der Anzahl der GKV-Patienten in dieser Population (Tabelle 3-8). Für Population B konnte keine für die Nutzenbewertung relevante, direktvergleichende randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial, RCT) vorgelegt werden, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt. Es wird auf dieselben Quellen, die in Abschnitt 3.2.3 und 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. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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.

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

Zur Berechnung der Prävalenz und Inzidenz der PsA 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 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. Duba AS, Mathew SD. The Seronegative Spondyloarthropathies. Prim Care. 2018;45(2):271-87.
- 2. Krueger GG. Clinical features of psoriatic arthritis. Am J Manag Care. 2002;8(6 Suppl):S160-70.
- 3. Syrbe U. Neues zur Pathophysiologie der Spondyloarthritis. Akt Rheumatol. 2019;44:315-20.
- 4. Kiltz U, Braun J, Becker A, Chenot JF, Dreimann M, Hammel L, et al. Langfassung zur S3-Leitlinie Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen, Update 2019: Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) und der beteiligten medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften und weiterer Organisationen. Z Rheumatol. 2019;78(Suppl 1):3-64.
- 5. Sieper J, Braun J, Dougados M, Baeten D. Axial spondyloarthritis. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15013.
- 6. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. Ann Rheum Dis. 2011;70(1):25-31.
- 7. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. Ann Rheum Dis. 2009;68(6):777-83.
- 8. Khan MA. Chapter 5: Spondyloarthropathies. In: Hunder GG, ed. Atlas of Rheumatology. 2 ed. Philadelphia, PA: Current Medicine, Inc.; 5.1-5.24. 2001.
- 9. Proft F, Poddubnyy D. Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis: recent insights and impact of new classification criteria. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2018;10(5-6):129-39.
- 10. Behrens F, Thaci D, Wollenhaupt J, Kruger K. [Psoriatic arthritis : Overview of drug therapy options and administration characteristics]. Z Rheumatol. 2016;75(5):471-88. Psoriasisarthritis : Ubersicht medikamentoser Therapieoptionen und Anwendungsbesonderheiten.
- 11. Gladman DD, Thavaneswaran A, Chandran V, Cook RJ. Do patients with psoriatic arthritis who present early fare better than those presenting later in the disease? Ann Rheum Dis. 2011;70(12):2152-4.
- 12. Haroon M, Gallagher P, FitzGerald O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis. 2015;74(6):1045-50.
- 13. Haroon M, Kirby B, FitzGerald O. High prevalence of psoriatic arthritis in patients with severe psoriasis with suboptimal performance of screening questionnaires. Ann Rheum Dis. 2013;72(5):736-40.
- 14. Smolen JS, Schöls M, Braun J, Dougados M, FitzGerald O, Gladman DD, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to

- target: 2017 update of recommendations by an international task force. Ann Rheum Dis. 2018;77(1):3-17.
- 15. Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke W, Dressler c, Gaskins M, et al. S3 Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris. 2017. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-0011_S3_Therapie_Psoriasis-vulgaris_2017-12.pdf. [Zugriff am: 26.11.2020]
- 16. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. N Engl J Med. 2017;376(10):957-70.
- 17. Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. Lancet. 2018;391(10136):2273-84.
- 18. Huynh D, Kavanaugh A. Psoriatic arthritis: current therapy and future approaches. Rheumatology (Oxford). 2015;54(1):20-8.
- 19. Boehncke WH, Friedrich M, Kaltwasser JP, Manger B, Mrowietz U, Reich K, et al. Psoriasis-Arthritis eine interdisziplinäre Herausforderung. Dtsch Arztebl International. 2006;103(21):A-1455.
- 20. Schur PH. Psoriatic Arthritis and Arthritis Associated with Gastrointestinal Disease. Harrison's 15th edition Principles of Internal Medicine 2001.
- 21. O'Rielly DD, Rahman P. Genetics of Psoriatic Arthritis an update. Medical Research Archives. 2018;6(3).
- 22. Boehncke WH, Qureshi A, Merola JF, Thaci D, Krueger GG, Walsh J, et al. Diagnosing and treating psoriatic arthritis: an update. Br J Dermatol. 2014;170(4):772-86.
- 23. Fitzgerald O, Winchester R. Psoriatic arthritis: from pathogenesis to therapy. Arthritis Res Ther. 2009;11(1):214.
- 24. Mease PJ, Armstrong AW. Managing patients with psoriatic disease: the diagnosis and pharmacologic treatment of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. Drugs. 2014;74(4):423-41.
- 25. Mease PJ, Gladman DD, Papp KA, Khraishi MM, Thaci D, Behrens F, et al. Prevalence of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. Journal of the American Academy of Dermatology. 2013;69(5):729-35.
- 26. Radtke MA, Reich K, Blome C, Rustenbach S, Augustin M. Prevalence and clinical features of psoriatic arthritis and joint complaints in 2009 patients with psoriasis: results of a German national survey. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009;23(6):683-91.
- 27. Kulski JK, Shiina T, Dijkstra JM. Genomic Diversity of the Major Histocompatibility Complex in Health and Disease. Cells. 2019;8(10).
- 28. Choo SY. The HLA system: genetics, immunology, clinical testing, and clinical implications. Yonsei Med J. 2007;48(1):11-23.
- 29. Boehncke WH, Kirby B, Fitzgerald O, van de Kerkhof PC. New developments in our understanding of psoriatic arthritis and their impact on the diagnosis and clinical management of the disease. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014;28(3):264-70.
- 30. Haroon M, Fitzgerald O. Pathogenetic overview of psoriatic disease. J Rheumatol Suppl. 2012;89:7-10.
- 31. Chandran V, Bull SB, Pellett FJ, Ayearst R, Pollock RA, Gladman DD. Killer-cell immunoglobulin-like receptor gene polymorphisms and susceptibility to psoriatic arthritis. Rheumatology (Oxford). 2014;53(2):233-9.
- 32. Lanier LL. NK cell recognition. Annu Rev Immunol. 2005;23:225-74.

- 33. Ogdie A, Gelfand JM. Clinical Risk Factors for the Development of Psoriatic Arthritis Among Patients with Psoriasis: A Review of Available Evidence. Curr Rheumatol Rep. 2015;17(10):64.
- 34. Radtke MA, Mössner R, Augustin M, Reich K. Psoriasis Arthritis: Klinik, Pathogenese und Diagnostik. Der Deutsche Dermatologe. 2007;5:2-8.
- 35. Schett G, Lories RJ, D'Agostino MA, Elewaut D, Kirkham B, Soriano ER, et al. Enthesitis: from pathophysiology to treatment. Nat Rev Rheumatol. 2017;13(12):731-41.
- 36. Hueber AJ, Manger B. [New aspects on the pathogenesis of psoriatic arthritis]. Z Rheumatol. 2013;72(8):758-63. Neues zur Pathogenese der Psoriasisarthritis.
- 37. Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB, Feldman SR, Lebwohl M, Koo JY, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. Journal of the American Academy of Dermatology. 2008;58(5):851-64.
- 38. Lories RJ, Luyten FP, de Vlam K. Progress in spondylarthritis. Mechanisms of new bone formation in spondyloarthritis. Arthritis Res Ther. 2009;11(2):221.
- 39. Lories RJ, McInnes IB. Primed for inflammation: enthesis-resident T cells. Nat Med. 2012;18(7):1018-9.
- 40. Lubberts E. The IL-23-IL-17 axis in inflammatory arthritis. Nat Rev Rheumatol. 2015;11(7):415-29.
- 41. McGonagle DG, McInnes IB, Kirkham BW, Sherlock J, Moots R. The role of IL-17A in axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis: recent advances and controversies. Ann Rheum Dis. 2019;78(9):1167-78.
- 42. Orsolini G, Bertoldi I, Rossini M. Osteoimmunology in rheumatoid and psoriatic arthritis: potential effects of tofacitinib on bone involvement. Clin Rheumatol. 2020;39(3):727-36.
- 43. Sieper J, Poddubnyy D, Miossec P. The IL-23-IL-17 pathway as a therapeutic target in axial spondyloarthritis. Nat Rev Rheumatol. 2019;15(12):747-57.
- 44. Veale DJ, McGonagle D, McInnes IB, Krueger JG, Ritchlin CT, Elewaut D, et al. The rationale for Janus kinase inhibitors for the treatment of spondyloarthritis. Rheumatology (Oxford). 2019;58(2):197-205.
- 45. Kragstrup TW, Andersen T, Heftdal LD, Hvid M, Gerwien J, Sivakumar P, et al. The IL-20 Cytokine Family in Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis. Front Immunol. 2018:9:Article 2226.
- 46. Raychaudhuri SK, Raychaudhuri SP. Janus kinase/signal transducer and activator of transcription pathways in spondyloarthritis. Curr Opin Rheumatol. 2017;29(4):311-6.
- 47. Murphy K, Weaver C. Chapter 16: Manipulation of the immune response. Janeway's Immunobiology 9th ed. New York: Garland Science; 2017. S. 701-48.
- 48. Kiu H, Nicholson SE. Biology and significance of the JAK/STAT signalling pathways. Growth Factors. 2012;30(2):88-106.
- 49. 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.
- 50. 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.
- 51. Schindler C, Levy DE, Decker T. JAK-STAT signaling: from interferons to cytokines. J Biol Chem. 2007;282(28):20059-63.

- 52. Shuai K, Liu B. Regulation of JAK-STAT signalling in the immune system. Nat Rev Immunol. 2003;3(11):900-11.
- 53. 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.
- 54. Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ. Janus kinases in immune cell signaling. Immunol Rev. 2009;228(1):273-87.
- 55. 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.
- 56. Adachi K, Davis MM. T-cell receptor ligation induces distinct signaling pathways in naive vs. antigen-experienced T cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011;108(4):1549-54.
- 57. Clark JD, Flanagan ME, Telliez JB. Discovery and development of Janus kinase (JAK) inhibitors for inflammatory diseases. J Med Chem. 2014;57(12):5023-38.
- 58. Guschin D, Rogers N, Briscoe J, Witthuhn B, Watling D, Horn F, et al. A major role for the protein tyrosine kinase JAK1 in the JAK/STAT signal transduction pathway in response to interleukin-6. EMBO J. 1995;14(7):1421-9.
- 59. Ivashkiv LB, Donlin LT. Regulation of type I interferon responses. Nat Rev Immunol. 2014;14(1):36-49.
- 60. Sanjabi S, Zenewicz LA, Kamanaka M, Flavell RA. Anti-inflammatory and proinflammatory roles of TGF-beta, IL-10, and IL-22 in immunity and autoimmunity. Curr Opin Pharmacol. 2009;9(4):447-53.
- 61. Levy DE, Darnell JE, Jr. Stats: transcriptional control and biological impact. Nat Rev Mol Cell Biol. 2002;3(9):651-62.
- 62. Liao HT, Li TH, Chen CH, Chen HA, Chen WS, Lai CC, et al. Janus kinase-1 and 3 in ankylosing spondylitis. J Formos Med Assoc. 2019;118(1 Pt 1):134-41.
- 63. Stockinger B, Veldhoen M. Differentiation and function of Th17 T cells. Curr Opin Immunol. 2007;19(3):281-6.
- 64. Balint PV, Kane D, Wilson H, McInnes IB, Sturrock RD. Ultrasonography of entheseal insertions in the lower limb in spondyloarthropathy. Ann Rheum Dis. 2002;61(10):905-10
- 65. Brockbank JE, Stein M, Schentag CT, Gladman DD. Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity? Ann Rheum Dis. 2005;64(2):188-90.
- 66. Frediani B, Falsetti P, Storri L, Allegri A, Bisogno S, Baldi F, et al. Ultrasound and clinical evaluation of quadricipital tendon enthesitis in patients with psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol. 2002;21(4):294-8.
- 67. Gladman DD, Cook RJ, Schentag C, Feletar M, Inman RI, Hitchon C, et al. The clinical assessment of patients with psoriatic arthritis: results of a reliability study of the spondyloarthritis research consortium of Canada. J Rheumatol. 2004;31(6):1126-31.
- 68. Gladman DD, Ziouzina O, Thavaneswaran A, Chandran V. Dactylitis in psoriatic arthritis: prevalence and response to therapy in the biologic era. J Rheumatol. 2013;40(8):1357-9.
- 69. Kavanaugh A, van der Heijde D, McInnes IB, Mease P, Krueger GG, Gladman DD, et al. Golimumab in psoriatic arthritis: one-year clinical efficacy, radiographic, and safety results from a phase III, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2012;64(8):2504-17.
- 70. Coates LC, Orbai A, Azevedo VF, Cappelleri JC, Moser J, Lippe R, et al. Abstract Number:1390. Impact of Psoriatic Arthritis from the Patient's Perspective in the

- Context of the Psoriatic Arthritis Impact of Disease (PsAID) Questionnaire: An Online Global Survey. Arthritis Rheumatol 2018;70(Suppl. 10).
- 71. Kavanaugh A, Gottlieb A, Morita A, Merola JF, Lin CY, Birt J, et al. The contribution of joint and skin improvements to the health-related quality of life of patients with psoriatic arthritis: a post hoc analysis of two randomised controlled studies. Ann Rheum Dis. 2019;78(9):1215-9.
- 72. Cresswell L, Chandran V, Farewell VT, Gladman DD. Inflammation in an individual joint predicts damage to that joint in psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis. 2011;70(2):305-8.
- 73. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. Ann Rheum Dis. 2005;64 Suppl 2:ii14-7.
- 74. Gottlieb AB. Psoriatic arthritis: a guide for dermatology nurses. Dermatol Nurs. 2003;15(2):107-10, 13-8; quiz 19.
- 75. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes I, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. Ann Rheum Dis. 2020;79(6):700-12.
- 76. Dhir V, Aggarwal A. Psoriatic arthritis: a critical review. Clin Rev Allergy Immunol. 2013;44(2):141-8.
- 77. Radtke MA, Reich K, Beikert F, Augustin M. [Psoriasis arthritis. An interdisciplinary challenge]. Der Hautarzt; Zeitschrift fur Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete. 2011;62(10):779-90; quiz 91-2. Psoriasisarthritis. Eine interdisziplinäre Herausforderung.
- 78. Garrido-Cumbrera M, Hillmann O, Mahapatra R, Trigos D, Zajc P, Weiss L, et al. Improving the Management of Psoriatic Arthritis and Axial Spondyloarthritis: Roundtable Discussions with Healthcare Professionals and Patients. Rheumatol Ther. 2017;4(2):219-31.
- 79. Kiltz U, Baraliakos X, Regel A, Buhring B, Braun J. Causes of pain in patients with axial spondyloarthritis. Clinical and experimental rheumatology. 2017;35 Suppl 107(5):102-7.
- 80. Heiberg T, Lie E, van der Heijde D, Kvien TK. Sleep problems are of higher priority for improvement for patients with ankylosing spondylitis than for patients with other inflammatory arthropathies. Ann Rheum Dis. 2011;70(5):872-3.
- 81. Turk DC, Wilson HD, Cahana A. Treatment of chronic non-cancer pain. Lancet. 2011;377(9784):2226-35.
- 82. Krajewska-Wlodarczyk M, Owczarczyk-Saczonek A, Placek W. Sleep disorders in patients with psoriatic arthritis and psoriasis. Reumatologia. 2018;56(5):301-6.
- 83. Wong ITY, Chandran V, Li S, Gladman DD. Sleep Disturbance in Psoriatic Disease: Prevalence and Associated Factors. J Rheumatol. 2017;44(9):1369-74.
- 84. Duvetorp A, Ostergaard M, Skov L, Seifert O, Tveit KS, Danielsen K, et al. Quality of life and contact with healthcare systems among patients with psoriasis and psoriatic arthritis: results from the NORdic PAtient survey of Psoriasis and Psoriatic arthritis (NORPAPP). Arch Dermatol Res. 2019;311(5):351-60.
- 85. Gupta MA, Simpson FC, Gupta AK. Psoriasis and sleep disorders: A systematic review. Sleep Med Rev. 2016;29:63-75.
- 86. Gudu T, Gossec L. Quality of life in psoriatic arthritis. Expert review of clinical immunology. 2018;14(5):405-17.

- 87. Borenstein DG, Hassett AL, Pisetsky D. Pain management in rheumatology research, training, and practice. Clinical and experimental rheumatology. 2017;35 Suppl 107(5):2-7.
- 88. Taylor WJ. Impact of psoriatic arthritis on the patient: through the lens of the WHO International Classification of Functioning, Health, and Disability. Curr Rheumatol Rep. 2012;14(4):369-74.
- 89. Alten R, Strand V, Conaghan PG, Huneault L, Sullivan E, Blackburn S, et al. Psoriatic Arthritis Limits Patients' Abilities to Undertake Activities Crucial for Normal Daily Life and Impacts Happiness, Results from a Multinational Real-World Sample. Arthritis Rheumatol. 2016;68(suppl 10).
- 90. Husted JA, Tom BD, Farewell VT, Schentag CT, Gladman DD. A longitudinal study of the effect of disease activity and clinical damage on physical function over the course of psoriatic arthritis: Does the effect change over time? Arthritis Rheum. 2007;56(3):840-9.
- 91. Lee S, Mendelsohn A, Sarnes E. The burden of psoriatic arthritis: a literature review from a global health systems perspective. P T. 2010;35(12):680-9.
- 92. Leung YY, Ho KW, Zhu TY, Tam LS, Kun EW, Li EK. Testing scaling assumptions, reliability and validity of medical outcomes study short-form 36 health survey in psoriatic arthritis. Rheumatology (Oxford). 2010;49(8):1495-501.
- 93. Pasch MC. Nail Psoriasis: A Review of Treatment Options. Drugs. 2016;76(6):675-705.
- 94. McGonagle D, Ash Z, Dickie L, McDermott M, Aydin SZ. The early phase of psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis. 2011;70 Suppl 1:i71-6.
- 95. Ventura A, Mazzeo M, Gaziano R, Galluzzo M, Bianchi L, Campione E. New insight into the pathogenesis of nail psoriasis and overview of treatment strategies. Drug Des Devel Ther. 2017;11:2527-35.
- 96. Gladman DD, Mease PJ, Cifaldi MA, Perdok RJ, Sasso E, Medich J. Adalimumab improves joint-related and skin-related functional impairment in patients with psoriatic arthritis: patient-reported outcomes of the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial. Ann Rheum Dis. 2007;66(2):163-8.
- 97. Husted JA, Gladman DD, Farewell VT, Cook RJ. Health-related quality of life of patients with psoriatic arthritis: a comparison with patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2001;45(2):151-8.
- 98. Kavanaugh A, Helliwell P, Ritchlin CT. Psoriatic Arthritis and Burden of Disease: Patient Perspectives from the Population-Based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (MAPP) Survey. Rheumatol Ther. 2016;3(1):91-102.
- 99. Husni ME, Merola JF, Davin S. The psychosocial burden of psoriatic arthritis. Semin Arthritis Rheum. 2017;47(3):351-60.
- 100. Dewing KA. Management of patients with psoriatic arthritis. Nurse Pract. 2015;40(4):40-6; quiz 6-7.
- 101. Schatteman L, Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, De Vos M, Gyselbrecht L, et al. Gut inflammation in psoriatic arthritis: a prospective ileocolonoscopic study. J Rheumatol. 1995;22(4):680-3.
- 102. Zeboulon N, Dougados M, Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review. Ann Rheum Dis. 2008;67(7):955-9.
- 103. Ogdie A, Weiss P. The Epidemiology of Psoriatic Arthritis. Rheum Dis Clin North Am. 2015;41(4):545-68.

- 104. Baraliakos X, Coates LC, Braun J. The involvement of the spine in psoriatic arthritis. Clinical and experimental rheumatology. 2015;33(5 Suppl 93):S31-5.
- 105. Chandran V. Psoriatic spondylitis or ankylosing spondylitis with psoriasis: same or different? Curr Opin Rheumatol. 2019;31(4):329-34.
- 106. Feld J, Ye JY, Chandran V, Inman RD, Haroon N, Cook R, et al. Is axial psoriatic arthritis distinct from ankylosing spondylitis with and without concomitant psoriasis? Rheumatology (Oxford). 2020;59(6):1340-6.
- 107. Jadon DR, Sengupta R, Nightingale A, Lindsay M, Korendowych E, Robinson G, et al. Axial Disease in Psoriatic Arthritis study: defining the clinical and radiographic phenotype of psoriatic spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2017;76(4):701-7.
- 108. 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 2020.
- 109. de Winter JJ, van Mens LJ, van der Heijde D, Landewe R, Baeten DL. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. Arthritis Res Ther. 2016;18:196.
- 110. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. Lancet. 2017;390(10089):73-84.
- 111. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. Semin Arthritis Rheum. 1973;3(1):55-78.
- 112. Tillett W, Costa L, Jadon D, Wallis D, Cavill C, McHugh J, et al. The ClASsification for Psoriatic ARthritis (CASPAR) criteria--a retrospective feasibility, sensitivity, and specificity study. J Rheumatol. 2012;39(1):154-6.
- 113. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. Arthritis Rheum. 2006;54(8):2665-73.
- 114. Harle P, Hartung W, Lehmann P, Ehrenstein B, Schneider N, Muller H, et al. [Detection of psoriasis arthritis with the GEPARD patient questionnaire in a dermatologic outpatient setting]. Z Rheumatol. 2010;69(2):157-60, 62-3. GEPARD-Patientenfragebogen: Erfassung von Patienten mit Psoriasisarthritis aus einem ambulanten dermatologischen Patientenpool.
- 115. Ibrahim GH, Buch MH, Lawson C, Waxman R, Helliwell PS. Evaluation of an existing screening tool for psoriatic arthritis in people with psoriasis and the development of a new instrument: the Psoriasis Epidemiology Screening Tool (PEST) questionnaire. Clinical and experimental rheumatology. 2009;27(3):469-74.
- 116. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision German Modification (ICD-10-GM). Version 2021. 2021. Verfügbar unter: https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2021/. [Zugriff am: 01.12.2020]
- 117. Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, Mease PJ, Helliwell P, Boehncke WH, et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis. 2009;68(9):1387-94
- 118. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Laura Acosta-Felquer M, Armstrong AW, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. Arthritis Rheumatol. 2016;68(5):1060-71.
- 119. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation RINVOQ® 15 mg Retardtabletten (Upadacitinib). Stand: Januar 2021.

- 120. Boehncke WH, Menter A. Burden of disease: psoriasis and psoriatic arthritis. American journal of clinical dermatology. 2013;14(5):377-88.
- 121. Mease PJ, Menter MA. Quality-of-life issues in psoriasis and psoriatic arthritis: outcome measures and therapies from a dermatological perspective. Journal of the American Academy of Dermatology. 2006;54(4):685-704.
- 122. Helliwell PS, FitzGerald O, Fransen J, Gladman DD, Kreuger GG, Callis-Duffin K, et al. The development of candidate composite disease activity and responder indices for psoriatic arthritis (GRACE project). Ann Rheum Dis. 2013;72(6):986-91.
- 123. Coates LC, Gladman DD, Nash P, FitzGerald O, Kavanaugh A, Kvien TK, et al. Secukinumab provides sustained PASDAS-defined remission in psoriatic arthritis and improves health-related quality of life in patients achieving remission: 2-year results from the phase III FUTURE 2 study. Arthritis Res Ther. 2018;20(1):272.
- 124. Pereda CA, Nishishinya MB, Martínez López JA, Carmona L. Efficacy and safety of DMARDs in psoriatic arthritis: a systematic review. Clinical and experimental rheumatology. 2012;30(2):282-9.
- 125. Cunningham K, Candelario DM, Angelo LB. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: Updates on Dosage Formulations and Adverse Effects. Orthop Nurs. 2020;39(6):408-13.
- 126. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-601/AM-RL-IV-Therapiehinweise_2020-06-27.pdf. [Zugriff am: 26.11.2020]
- 127. Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, Heiberg MS, Koldingsnes W, Rødevand E, et al. Effectiveness and retention rates of methotrexate in psoriatic arthritis in comparison with methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2010;69(4):671-6.
- 128. Ruderman EM. Overview of safety of non-biologic and biologic DMARDs. Rheumatology (Oxford). 2012;51 Suppl 6:vi37-43.
- 129. Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. The Cochrane database of systematic reviews. 2011;2011(2):Cd008794.
- 130. Janssen Biologics B.V. Fachinformation Simponi[®] 50 mg Injektionslösung. Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze (Golimumab). Stand: Oktober 2020.
- 131. Janssen Biologics B.V. Fachinformation Simponi® 100 mg Injektionslösung. Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze (Golimumab). Stand: Oktober 2020.
- 132. UCB Pharma S.A. Fachinformation Cimzia[®] 200 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Certolizumab Pegol). Stand: Juli 2020.
- 133. Janssen Biologics B.V. Fachinformation Remicade[®] 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Infliximab). Stand: Oktober 2020.
- 134. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation XELJANZ® 5 mg/10 mg Filmtabletten (Tofacitinib). Stand: Juli. 2020.
- 135. Menet CJ, Mammoliti O, Lopez-Ramos M. Progress toward JAK1-selective inhibitors. Future Med Chem. 2015;7(2):203-35.
- 136. 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.
- 137. AbbVie Inc. Clinical Study Report Week 56 M15-572. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo and to

- Adalimumab in Subjects with Active Psoriatic Arthritis Who Have a History of Inadequate Response to at Least One Non-Biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (DMARD) SELECT-PsA 1. 2020.
- 138. AbbVie Inc. Clinical Study Report Week 56 M15-554. A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo in Subjects with Active Psoriatic Arthritis Who Have a History of Inadequate Response to at Least One Biologic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug (bDMARD) SELECT PsA 2. 2020.
- 139. van der Heijde D, Song IH, Pangan AL, Deodhar A, van den Bosch F, Maksymowych WP, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebocontrolled, phase 2/3 trial. Lancet. 2019;394(10214):2108-17.
- 140. 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.
- 141. Fleischmann RM, Genovese MC, Enejosa JV, Mysler E, Bessette L, Peterfy C, et al. Safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis over 48 weeks with switch to alternate therapy in patients with insufficient response. Ann Rheum Dis. 2019;78(11):1454-62.
- 142. 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.
- 143. 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.
- 144. Smolen JS, Pangan AL, Emery P, Rigby W, Tanaka Y, Vargas JI, et al. Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study. Lancet. 2019;393(10188):2303-11.
- 145. Genovese MC, Lertratanakul A, Anderson J, Papp K, Tillett W, Van den Bosch F, et al. OP0223 EFFICACY AND SAFETY OF UPADACITINIB IN PATIENTS WITH ACTIVE PSORIATIC ARTHRITIS AND INADEQUATE RESPONSE TO BIOLOGIC DISEASE-MODIFYING ANTI-RHEUMATIC DRUGS (SELECT-PSA-2): A DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED CONTROLLED PHASE 3 TRIAL. Annals of the Rheumatic Diseases. 2020;79(Suppl 1):139.
- 146. McInnes I, Anderson J, Magrey M, Merola JF, Liu Y, Kishimoto M, et al. LB0001 Efficacy and Safety of Upadacitinib versus Placebo and Adalimumab in Patients with active Psoriatic arthritis and inadequate response to non-biologic disease-modifying anti-theumatic drugs (Select-PsA-1): A double-blind, randomized controlled phase 3 trial. Annals of the Rheumatic Diseases. 2020;79(Suppl 1):16.
- 147. Vollenhoven Rv, Takeuchi T, Pangan A, Friedman A, Chen S, Rischmueller M, et al. THU0197 MONOTHERAPY WITH UPADACITINIB IN MTX-NAÏVE PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: RESULTS AT 48 WEEKS FROM THE SELECT-EARLY STUDY. Annals of the Rheumatic Diseases. 2019;78(Suppl 2):376.

- 148. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Modul 3A Ixekizumab (Taltz[®]). 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2316/2018-02-16_Modul3A_Ixekizumab.pdf. [Zugriff am: 26.11.2020]
- 149. 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 Ixekizumab (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis) 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5189/2018-08-16_AM-RL-XII_Ixekizumab_nAWG_D-343_TrG-15-10-2018.pdf. [Zugriff am: 27.11.2020]
- 150. 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 (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis) 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5588/2019-02-21_AM-RL-XII_Tofacitinib_D-373_TrG.pdf. [Zugriff am: 27.11.2020]
- 151. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Herleitung der Zielpopulation Epidemiologische Berechnungen. 2020.
- 152. DESTATIS-Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand. 2020. Verfügbar unter: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/. [Zugriff am: 01.12.2020]
- 153. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, Gladman DD, Deal C, Deodhar A, et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. Arthritis Rheumatol. 2019;71(1):5-32.
- 154. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Modul 3B Secukinumab (Cosentyx®) aktive PsA. 2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1270/2015-12-11_Modul3B_Secukinumab.pdf. [Zugriff am: 26.11.2020]
- 155. Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Modul 3A Tofacitinib (XELJANZ®). 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2537/2018-08-14_Modul3A_Tofacitinib.pdf. [Zugriff am: 26.11.2020]
- 156. Sewerin P, Brinks R, Schneider M, Haase I, Vordenbaumen S. Prevalence and incidence of psoriasis and psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis. 2019;78(2):286-7.
- 157. Glintborg B, Ostergaard M, Dreyer L, Krogh NS, Tarp U, Hansen MS, et al. Treatment response, drug survival, and predictors thereof in 764 patients with psoriatic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the nationwide Danish DANBIO registry. Arthritis Rheum. 2011;63(2):382-90.
- 158. Saad AA, Ashcroft DM, Watson KD, Hyrich KL, Noyce PR, Symmons DP, et al. Persistence with anti-tumour necrosis factor therapies in patients with psoriatic arthritis: observational study from the British Society of Rheumatology Biologics Register. Arthritis Res Ther. 2009;11(2):R52.
- 159. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung Kennzahlen und Faustformeln Stand: Juli 2020. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3 Downloads/Statis tiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2020Bund_Juli_2020.pdf. [Zugriff am: 01.12.2020]

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 3-17 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für <u>alle</u> vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in Tabelle 3-10 bis Tabelle 3-17 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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.

Tabelle 3-10: 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 Arzn | eimittel | | | |
| Upadacitinib | Zielpopulation (Population A/B) | kontinuierlich: 1 x täglich 15 mg p.o. | 365 | 1 |
| Kombinationstherapie | mit MTX | • | | |
| Methotrexat | Zielpopulation (Population A/B) | kontinuierlich: 1 x wöchentlich 7,5 – 30 mg p.o. | 52,1 | 1 |
| zweckmäßige Verglei | chstherapie | • | | |
| Adalimumab | Population A/B | kontinuierlich: 1 x alle zwei Wochen 40 mg s.c. | 26,1 | 1 |
| Certolizumab pegol | Population A/B | kontinuierlich: 1 x alle zwei Wochen 200 mg s.c. ^a | 26,1 | 1 |
| Etanercept | Population A/B | kontinuierlich: 1 x wöchentlich 50 mg s.c. ^b | 52,1 | 1 |
| Golimumab | Population A/B | kontinuierlich: 1 x monatlich 50 mg s.c. 100 mg s.c. | 12 | 1 |
| Infliximab | Population A/B | kontinuierlich: 1 x alle acht Wochen 5 mg/kg i.v. ^d | 6,5 | 1 |
| Ixekizumab | Population A/B | kontinuierlich: 1 x alle vier Wochen 80 mg s.c. | 13 | 1 |
| Secukinumab | Population B | kontinuierlich: 1 x monatlich 300 mg s.c.e | 12 | 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) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Ustekinumab | Population B | kontinuierlich: 1 x alle zwölf Wochen 45 mg s.c. 90 mg s.c. | 4,3 | 1 |
| Kombinationstherapie r | mit MTX | | | |
| Methotrexat | Population A/B | kontinuierlich: 1 x wöchentlich 7,5 – 30 mg p.o. oder s.c. | 52,1 | 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: Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-naive Patienten).

Population B: Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-erfahrene Patienten).

- a: Nach Bestätigung des klinischen Ansprechens kann eine alternative Erhaltungsdosis von 400 mg alle vier Wochen erwogen werden (13 Behandlungen).
- b: Alternativ können zweimal wöchentlich 25 mg gegeben werden (104,3 Behandlungen).
- c: Bei Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 100 kg, die nach 3 oder 4 Dosen kein ausreichendes klinisches Ansprechen erzielen, ist unter Berücksichtigung des erhöhten Risikos für bestimmte schwerwiegende Nebenwirkungen eine Erhöhung der Dosis auf 100 mg einmal monatlich abzuwägen.
- d: Infliximab kann als Erhaltungstherapie auch subkutan angewendet werden. Die Darstellung in der Kostenberechnung beschränkt sich auf die festbetragsgeregelte intravenöse Infusionstherapie.
- e: Bei Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis oder Patienten, die auf TNF- α -Inhibitoren unzureichend ansprechen, beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis 300 mg monatlich, bei anderen Patienten 150 mg monatlich. Basierend auf dem klinischen Ansprechen kann die Dosis auf 300 mg monatlich erhöht werden.
- f: Bei Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 100 kg können alternativ 90 mg gegeben werden. bDMARD: biologisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; i.v.: intravenös; MTX: Methotrexat; p.o.: peroral; PsA: Psoriasis-Arthritis; s.c.: subkutan; TNF: Tumornekrosefaktor Quelle: (1)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Bei der PsA handelt es sich um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf. Dementsprechend werden im vorliegenden Dossier nur die Kosten für eine Erhaltungstherapie dargestellt, initiale Induktionsschemata bleiben für die Kostendarstellung unberücksichtigt. Aufgrund des chronischen Charakters der Erkrankung ist die Therapie zudem zeitlich nicht begrenzt, sodass für keines der Arzneimittel eine maximale Anwendungsdauer

angegeben wird. Dieses Vorgehen wurde in vorangegangen Verfahren in der Indikation PsA bereits vom G-BA akzeptiert (2).

Zu bewertendes Arzneimittel

Upadacitinib

Upadacitinib wird angewendet zur Behandlung der aktiven PsA bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere 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 als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden (3).

Methotrexat (als Kombinationspartner)

MTX ist indiziert für die Behandlung schwerer Formen der Psoriasis vulgaris und der PsA, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind. Die empfohlene Erhaltungsdosis liegt patientenindividuell zwischen 7,5 mg und 30 mg einmal wöchentlich. Entsprechend wird von 52,1 Behandlungen pro Jahr ausgegangen (4-6).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Adalimumab

Adalimumab ist indiziert zur Behandlung der aktiven und progressiven PsA bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine vorherige Basistherapie angesprochen haben. Die empfohlene Dosis beträgt 40 mg einmal alle zwei Wochen als subkutane Injektion. Entsprechend wird von 26,1 Behandlungen pro Jahr ausgegangen (7).

Certolizumab pegol

Certolizumab pegol ist in Kombination mit MTX für die Behandlung der aktiven PsA bei Erwachsenen angezeigt, wenn das vorherige Ansprechen auf eine Therapie mit DMARDs 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 empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 200 mg alle zwei Wochen als subkutane Injektion. Nach Bestätigung des klinischen Ansprechens kann eine alternative Erhaltungsdosis von 400 mg alle vier Wochen erwogen werden. Entsprechend wird von 26,1 Behandlungen pro Jahr á 200 mg (bzw. 13 Behandlungen pro Jahr á 400 mg) ausgegangen (8).

Etanercept

Etanercept ist indiziert zur Behandlung der aktiven und progressiven PsA bei Erwachsenen, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Basistherapie unzureichend ist. Die empfohlene Dosis beträgt einmal wöchentlich 50 mg oder zweimal wöchentlich 25 mg als subkutane Injektion. Entsprechend wird von 52,1 Behandlungen pro Jahr á 50 mg (bzw. 104,3 Behandlungen pro Jahr á 25 mg) ausgegangen (9).

Golimumab

Golimumab ist zur Anwendung als Monotherapie oder in Kombination mit MTX zur Behandlung der aktiven und fortschreitenden PsA bei Erwachsenen indiziert, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit DMARDs unzureichend gewesen ist. Die empfohlene Dosis beträgt 50 mg pro Monat als subkutane Injektion. Entsprechend wird von 12 Behandlungen pro Jahr ausgegangen. Bei Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 100 kg, die nach 3 oder 4 Dosen kein ausreichendes klinisches Ansprechen erzielen, ist eine Erhöhung der Dosis auf 100 mg einmal monatlich abzuwägen, wobei das erhöhte Risiko für das Auftreten bestimmter schwerwiegender Nebenwirkungen unter der 100 mg-Dosis im Vergleich zur 50 mg-Dosis zu berücksichtigen ist (10, 11).

Infliximab

Infliximab ist indiziert zur Behandlung der aktiven und fortschreitenden PsA bei erwachsenen Patienten, wenn deren Ansprechen auf eine vorhergehende DMARD-Therapie unzureichend gewesen ist. Infliximab sollte in Kombination mit MTX verabreicht werden oder als Monotherapie bei Patienten, die eine Unverträglichkeit gegenüber MTX zeigen oder bei denen MTX kontraindiziert ist. Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 5 mg/kg alle acht Wochen als intravenöse Infusion. Entsprechend wird von 6,5 Behandlungen pro Jahr ausgegangen (12).

Ixekizumab

Ixekizumab, allein oder in Kombination mit MTX, ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver PsA, die unzureichend auf ein oder mehrere DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Die empfohlene Dosis beträgt 80 mg alle vier Wochen als subkutane Injektion. Entsprechend wird von 13 Behandlungen pro Jahr ausgegangen (13).

Secukinumab

Secukinumab, allein oder in Kombination mit MTX, ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver PsA, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit DMARDs unzureichend gewesen ist. Bei Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis oder Patienten, die auf TNF-α-Inhibitoren unzureichend ansprechen, beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis 300 mg monatlich als subkutane Injektion. Bei anderen Patienten beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis 150 mg monatlich. Basierend auf dem klinischen Ansprechen kann die Dosis auf 300 mg monatlich erhöht werden. Entsprechend wird von 12 Behandlungen pro Jahr ausgegangen (14).

Ustekinumab

Ustekinumab ist allein oder in Kombination mit MTX für die Behandlung der aktiven PsA bei erwachsenen Patienten indiziert, wenn das Ansprechen auf eine vorherige nicht-biologische DMARD Therapie unzureichend gewesen ist. Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 45 mg alle zwölf Wochen als subkutane Injektion. Bei Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 100 kg können alternativ 90 mg gegeben werden. Entsprechend wird von 4,3 Behandlungen pro Jahr ausgegangen (15).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-10). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: 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 | Zielpopulation (Population A/B) | kontinuierlich: 1 x täglich 15 mg p.o. | 365 |
| Kombinationstherapie mit MTX | : | | |
| Methotrexat | Zielpopulation (Population A/B) | kontinuierlich: 1 x wöchentlich 7,5 – 30 mg p.o. | 52,1 |
| zweckmäßige Vergleichsthera | pie | | |
| Adalimumab | Population A/B | kontinuierlich: 1 x alle zwei Wochen 40 mg s.c. | 26,1 |
| Certolizumab pegol | Population A/B | kontinuierlich: 1 x alle zwei Wochen 200 mg s.c. ^a | 26,1 |
| Etanercept | Population A/B | kontinuierlich: 1 x wöchentlich 50 mg s.c. ^b | 52,1 |
| Golimumab | Population A/B | kontinuierlich: 1 x monatlich 50 mg s.c. 100 mg s.c. ^c | 12 |
| Infliximab | Population A/B | kontinuierlich: 1 x alle acht Wochen 5 mg/kg i.v. ^d | 6,5 |
| Ixekizumab | Population A/B | kontinuierlich: 1 x alle vier Wochen 80 mg s.c. | 13 |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Secukinumab | Population B | kontinuierlich: 1 x monatlich 300 mg s.c.e | 12 |
| Ustekinumab | Population B | kontinuierlich: 1 x alle zwölf Wochen 45 mg s.c. 90 mg s.c. ^f | 4,3 |
| Kombinationstherapie mit MTX | | | |
| Methotrexat | Population A/B | kontinuierlich: 1 x wöchentlich 7,5 – 30 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: Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-naive Patienten).

Population B: Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-erfahrene Patienten).

- a: Nach Bestätigung des klinischen Ansprechens kann eine alternative Erhaltungsdosis von 400 mg alle vier Wochen erwogen werden (13 Behandlungstage).
- b: Alternativ können zweimal wöchentlich 25 mg gegeben werden (104,3 Behandlungstage).
- c: Bei Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 100 kg, die nach 3 oder 4 Dosen kein ausreichendes klinisches Ansprechen erzielen, ist unter Berücksichtigung des erhöhten Risikos für bestimmte schwerwiegende Nebenwirkungen eine Erhöhung der Dosis auf 100 mg einmal monatlich abzuwägen.
- d: Infliximab kann als Erhaltungstherapie auch subkutan angewendet werden. Die Darstellung in der Kostenberechnung beschränkt sich auf die festbetragsgeregelte intravenöse Infusionstherapie.
- e: Bei Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis oder Patienten, die auf TNF- α -Inhibitoren unzureichend ansprechen, beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis 300 mg monatlich, bei anderen Patienten 150 mg monatlich. Basierend auf dem klinischen Ansprechen kann die Dosis auf 300 mg monatlich erhöht werden.
- f: Bei Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 100 kg können alternativ 90 mg gegeben werden. bDMARD: biologisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; i.v.: intravenös; MTX: Methotrexat; p.o.: peroral; PsA: Psoriasis-Arthritis; s.c.: subkutan; TNF: Tumornekrosefaktor Quelle: (1)

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. 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 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| 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) | Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| zu bewertendes Arzn | eimittel | | | |
| Upadacitinib | Zielpopulation (Population A/B) | 365 | 15 mg p.o. | 5.475 mg |
| Kombinationstherapie | mit MTX | 1 | | |
| Methotrexat | Zielpopulation (Population A/B) | 52,1 | 7,5 – 30 mg p.o. | 390,8 – 1.563 mg |
| zweckmäßige Verglei | chstherapie | • | | |
| Adalimumab | Population A/B | 26,1 | 40 mg s.c. | 1.044 mg |
| Certolizumab pegol | Population A/B | 26,1 | 200 mg s.c. ^a | 5.220 mg |
| Etanercept | Population A/B | 52,1 | 50 mg s.c. ^b | 2.605 mg |
| Golimumab | Population A/B | 12 | 50 mg s.c. | 600 mg |
| | | | 100 mg s.c. ^c | 1.200 mg |
| Infliximab | Population A/B | 6,5 | 500 mg i.v. ^{d,e} | 3.250 mg |
| Ixekizumab | Population A/B | 13 | 80 mg s.c. | 1.040 mg |
| Secukinumab | Population B | 12 | 300 mg s.c. ^f | 3.600 mg |
| Ustekinumab | Population B | 4,3 | 45 mg s.c. 90 mg s.c. ^g | 193,5 mg 387 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) | Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Komomadonstnerapie | 11111 171 1 7 1 | 1 | | |
| Methotrexat | Population A/B | 52,1 | 7.5 - 30 mg p.o. oder s.c. | 390,8 – 1.563 mg |

Population A: Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-naive Patienten).

Population B: Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-erfahrene Patienten).

- a: Nach Bestätigung des klinischen Ansprechens kann eine alternative Erhaltungsdosis von 400 mg alle vier Wochen erwogen werden (13 Behandlungstage).
- b: Alternativ können zweimal wöchentlich 25 mg gegeben werden (104,3 Behandlungstage).
- c: Bei Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 100 kg, die nach 3 oder 4 Dosen kein ausreichendes klinisches Ansprechen erzielen, ist unter Berücksichtigung des erhöhten Risikos für bestimmte schwerwiegende Nebenwirkungen eine Erhöhung der Dosis auf 100 mg einmal monatlich abzuwägen.
- d: Infliximab kann als Erhaltungstherapie auch subkutan angewendet werden. Die Darstellung in der Kostenberechnung beschränkt sich auf die festbetragsgeregelte intravenöse Infusionstherapie.
- e: Für die Berechnung des Verbrauchs wird ein durchschnittliches Körpergewicht von 85 kg zu Grunde gelegt. Rechnerisch ergeben sich damit 425 mg, die aufgrund der Verwendung von Infusionsbeuteln à 100 mg auf 500 mg gerundet werden.
- f: Bei Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis oder Patienten, die auf TNF- α -Inhibitoren unzureichend ansprechen, beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis 300 mg monatlich, bei anderen Patienten 150 mg monatlich. Basierend auf dem klinischen Ansprechen kann die Dosis auf 300 mg monatlich erhöht werden.
- g: Bei Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 100 kg können alternativ 90 mg gegeben werden. bDMARD: biologisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; i.v.: intravenös; MTX: Methotrexat; p.o.: peroral; PsA: Psoriasis-Arthritis; s.c.: subkutan; TNF: Tumornekrosefaktor Quelle: (1)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 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 3-12 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.

Zur Berechnung der vom Körpergewicht abhängigen Arzneimittelkosten für Infliximab wird nicht der Mikrozensus herangezogen. Da das durchschnittliche Körpergewicht der PsA-Patienten deutlich über dem durchschnittlichen Körpergewicht laut Mikrozensus liegt, kann es dadurch zu einer Unterschätzung der Kosten kommen. Die neueste Auswertung des deutschen RABBIT-SpA-Registers zeigt, dass PsA-Patienten tendenziell übergewichtig sind (16). Die 355 PsA-Patienten, die zwischen Oktober 2017 und Mitte Dezember 2018 in das RABBIT-PsA-Register eingeschlossen wurden, hatten im Durchschnitt einen BMI zwischen 28,4 und 29,0, während der durchschnittliche BMI in der deutschen Bevölkerung im Jahr 2017 bei 26,0 lag (16, 17). Diese Angaben werden auch durch internationale Daten gestützt. Eine kanadische Analyse basierend auf Daten von 644 PsA-Patienten weist im Durchschnitt einen BMI von 29,6 auf (18). Auch eine britische Analyse mit 905 PsA-Patienten berichtet einen erhöhten BMI zwischen 28,6 (Männer) und 28,9 (Frauen) (19). In einer amerikanischen Auswertung mit 158 PsA-Patienten liegt der BMI mit 30,5 ebenfalls in einem ähnlichen Rahmen (20).

Zur Berechnung des durchschnittlichen Körpergewichts bei PsA-Patienten wird dementsprechend ein BMI zwischen 28,4 und 29,0 aus dem deutschen RABBIT-SpA-Register herangezogen (16). Bei einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,72 m hat ein PsA-Patient mit einem BMI von 28,4 ein Körpergewicht von 84 kg. Bei einem BMI von 29,0 liegt das Körpergewicht bei 86 kg. Daraus ergibt sich ein Mittelwert von 85 kg für PsA-Patienten. Dieser Wert liegt deutlich über dem Durchschnittsgewicht in der deutschen Bevölkerung ab 18 Jahren von 77 kg (17). Daher werden die vom Körpergewicht abhängigen Arzneimittelkosten mit dem durchschnittlichen Gewicht eines PsA-Patienten, von 85 kg berechnet (siehe Abschnitt 3.2.3, Gewichtsspezifische Unterschiede). Somit werden die realen Kosten, die der GKV entstehen, abgebildet.

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

Geben Sie in Tabelle 3-13 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. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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 Arzneimitte | I | |
| Upadacitinib | 3.985,42 € (15 mg Retardtabletten, 90 Stk, PZN 15620369) | 3.753,43 € [1,77ª] [230,22 ^b] |
| Kombinationstherapie mit MT | X | |
| Methotrexat | 32,63° € (7,5 mg Filmtabletten, 30 Stk, N3, PZN 4246985) | 30,86 € [1,77ª] |
| | 56,06° € (15 mg Filmtabletten, 30 Stk, N3, PZN 4946659) | 54,29 € [1,77ª] |
| zweckmäßige Vergleichsthei | rapie | |
| Adalimumab | 2.733,96 € (40 mg/0,8 ml Injektionslösung im Fertigpen, 6 Stk., N3, PZN 15434520) | 2.575,29 € [1,77 ^a] [156,90 ^b] |
| Certolizumab pegol | 4.706,13 € (200 mg Injektionslösung in einem Fertigpen, 6 Stk., N2, PZN 12450731) | 4.431,92 € [1,77ª] [272,44 ^b] |
| Etanercept | 4.124,74° € (50 mg Injektionslösung in einem Fertigpen, 12 Stk., N3, PZN 9008256) | 4.122,97 € [1,77ª] |
| Golimumab | 5.419,57 € (50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, 3 Stk., N2, PZN 3297733) | 5.103,56 € [1,77 ^a] [314,24 ^b] |
| | 6.331,37 € (100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, 3 Stk, N2, PZN 1786586) | 5.961,94 € [1,77ª] [367,66 ^b] |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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 | | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--|--|--|
| Infliximab | 3.402,30° € (100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 5 Stk., N2, PZN 72181) ^d | Ierstellung einer [1,77a] | | | |
| Ixekizumab | 4.070,46 € (80 mg Injektionslösung in einem Fertigpen, 3 Stk, N3, PZN 12143414) | 4.068,69 € [1,77ª] | | | |
| Secukinumab | 5.043,07 € (150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen, 6 Stk., PZN 10626717) | 5.041,30 € [1,77ª] | | | |
| Ustekinumab | 5.125,85 € (45 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, 1 Stk, N1, PZN 6435986) 5.125,85 € (90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, 1 Stk, N1, PZN 6435002) | 4.827,05 € [1,77a, 297,03b] 4.827,05 € [1,77a, 207,03b] | | | |
| Fertigspritze, 1 Stk, N1, PZN 6435992) [1,77a, 297,03b] Kombinationstherapie mit MTX | | | | | |
| Methotrexat | 32,63° € (7,5 mg Filmtabletten, 30 Stk, N3, PZN 4246985) | 30,86 € [1,77 ^a] | | | |
| | 56,06° € (15 mg Filmtabletten, 30 Stk, N3, PZN 4946659) | 54,29 € [1,77 ^a] | | | |
| | 149,84° € (7,5 mg Injektionslösung im Fertigpen, 12 Stk, N3, PZN 9668076) | 148,07 € [1,77 ^a] | | | |
| | 334,96° € (30 mg Injektionslösung im Fertigpen, 12 Stk, N3, PZN 9668544) | 333,19 € [1,77ª] | | | |

a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MTX: Methotrexat; PZN: Pharmazentralnummer;

SGB: Sozialgesetzbuch

Quelle: (1)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie die Preise und Abschläge des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT wurden der Lauer-Taxe online (www.lauer-fischer.de) mit Stand vom 15. November 2020 entnommen. Dargestellt sind die Preise unter Berücksichtigung des zum Zeitpunkt der Datenabfrage gültigen verringerten Mehrwertsteuersatzes von 16 %.

b: Herstellerrabatt nach § 130a SGB V

c: Festbetrag

d: Infliximab kann als Erhaltungstherapie auch subkutan angewendet werden. Die Darstellung in der Kostenberechnung beschränkt sich auf die festbetragsgeregelte intravenöse Infusionstherapie.

Die angegebenen Kosten wurden unter Abzug der anfallenden, gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt nach § 130 Sozialgesetzbuch (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.

Zuzahlungen der Patienten werden bei der Ermittlung der GKV-Kosten entsprechend dem Methodenpapier des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (21) und der Verfahrensordnung des G-BA (22) im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V nicht berücksichtigt.

In Tabelle 3-13 sind jeweils nur das vorab bestimmte wirtschaftlichste Produkt und die zutreffende Packungsgröße dargestellt. Die Auswahl erfolgte basierend auf den wirtschaftlichsten GKV-Kosten je Einheit und kann dem von AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG erstellten Dokument zur Herleitung der Kosten entnommen werden (1).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation 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 Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 Fachinformation 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 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | 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 | Zielpopulation (Population A/B) | GOP 32781 HBs-Antigen | 1 x vor Therapie- beginn | 1 | | | |
| | | GOP 32617 HBs-Antikörper | 1 x vor Therapie- beginn | 1 | | | |
| | | GOP 32614 HBc-Antikörper | 1 x vor Therapie- beginn | 1 | | | |
| | | GOP 32823 HBV-DNA quantitativ | 1 x vor Therapie- beginn | 1 | | | |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | 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 32670 quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon- gamma Freisetzung | 1 x vor Therapie- beginn | 1 |
| | | GOP 34241 Röntgenübersichts- aufnahme der Brustorgane | 1 x vor Therapie- beginn | 1 |
| zweckmäßige Vergleic | hstherapie | | | |
| TNF-Inhibitoren | | GOP 32781 | 1 x vor | 1 |
| Adalimumab, Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab | Population A/B | HBs-Antigen | Therapie- beginn | 1 |
| | | GOP 32617 HBs-Antikörper | 1 x vor Therapie- beginn | 1 |
| | | GOP 32614 HBc-Antikörper | 1 x vor Therapie- beginn | 1 |
| | | GOP 32823 HBV-DNA quantitativ | 1 x vor Therapie- beginn | 1 |
| | | GOP 32670 quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon- gamma Freisetzung | 1 x vor Therapie- beginn | 1 |
| | | GOP 34241 Röntgenübersichts- aufnahme der Brustorgane | 1 x vor Therapie- beginn | 1 |
| Infliximab | Population A/B | GOP 32781 HBs-Antigen | 1 x vor Therapie- beginn | 1 |
| | | GOP 32617 HBs-Antikörper | 1 x vor Therapie- beginn | 1 |
| | | GOP 32614 HBc-Antikörper | 1 x vor Therapie- beginn | 1 |
| | | GOP 32823 HBV-DNA quantitativ | 1 x vor Therapie- beginn | 1 |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | 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 32670 quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon- gamma Freisetzung | 1 x vor Therapie- beginn | 1 |
| | | GOP 34241 Röntgenübersichts- aufnahme der Brustorgane | 1 x vor Therapie- beginn | 1 |
| | | Hilfstaxe: Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern | 1 x pro Gabe alle acht Wochen | 6,5 |
| | | GOP 01510 ambulante Praxisbetreuung/Infusion | 1 x pro Gabe alle acht Wochen | 6,5 |
| IL-17-Inhibitoren | | | | |
| Ixekizumab, Secukinumab | Population A/B bzw. Population B | - | - | - |
| | | GOP 32781 HBs-Antigen | 1 x vor Therapie- beginn | 1 |
| zusätzlich notwendige GOPs bei MTX- | Population A/B | GOP 32617 HBs-Antikörper | 1 x vor Therapie- beginn | 1 |
| Kombinationstherapie mit IL-17-Inhibitoren | bzw. Population B | GOP 32614 HBc-Antikörper | 1 x vor Therapie- beginn | 1 |
| | | GOP 32823 HBV-DNA quantitativ | 1 x vor Therapie- beginn | 1 |
| IL-12/23-Inhibitoren | | | | |
| Ustekinumab | Population B | GOP 32670 quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon- gamma Freisetzung | 1 x vor Therapie- beginn | 1 |
| | | GOP 34241 Röntgenübersichts- aufnahme der Brustorgane | 1 x vor Therapie- beginn | 1 |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | 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 HBs-Antigen | 1 x vor Therapie- beginn | 1 |
| zusätzlich notwendige GOPs bei MTX- Kombinationstherapie mit IL-12/23- Inhibitoren | | GOP 32617 HBs-Antikörper | 1 x vor Therapie- beginn | 1 |
| | Population B | GOP 32614 HBc-Antikörper | 1 x vor Therapie- beginn | 1 |
| | | GOP 32823 HBV-DNA quantitativ | 1 x vor Therapie- beginn | 1 |

Population A: Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-naive Patienten).

Population B: Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-erfahrene Patienten).

bDMARD: biologisches DMARD; DMARD; krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum;

DNA: Desoxyribonukleinsäure; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition;

HBc: hepatitis-B-core; HBs: hepatitis-B-surface; HBV: Hepatitis-B-Virus; IL: Interleukin;

MTX: Methotrexat; PsA: Psoriasis-Arthritis; TNF: Tumornekrosefaktor

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 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 der Behandlung mit Upadacitinib muss einmalig abgeklärt werden, ob bei Patienten eine aktive bzw. latente Infektion mit Hepatitis-B-Viren (HBV) und/oder eine Tuberkulose-Infektion vorliegen. Daher werden eine HBV-Serologie (GOP 32781, GOP 32614, GOP 32617) und eine quantitative Bestimmung von HBV- DNA (GOP 32823) durchgeführt. Zum Nachweis einer aktiven bzw. latenten Tuberkuloseinfektion erfolgt 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)) (GOP 32670). Außerdem soll eine Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane (GOP 34241) durchgeführt werden (3).

Adalimumab, Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab

Vor eine Therapie mit Adalimumab, Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab und Infliximab muss eine virale Hepatitis-Serologie durchgeführt werden (GOP 32781, GOP 32614, GOP 32617) sowie eine quantitative Bestimmung von HBV-DNA (GOP 32823) erfolgen. Außerdem muss eine aktive bzw. latente Tuberkulose ausgeschlossen werden (GOP 32670, GOP 34241) (7-12).

Für die Infusion von Infliximab ist zusätzlich die Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern anzurechnen. Zudem sind alle Patienten, denen Infliximab verabreicht wurde, nach der Infusion mindestens 1 bis 2 Stunden hinsichtlich akuter infusionsbedingter Reaktionen zu beobachten; hierfür fallen pro Behandlung Kosten für die ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge (GOP 01510) an (12).

Ixekizumab, Secukinumab

Im Rahmen der Behandlung mit Ixekizumab und Secukinumab fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an (13, 14).

Bei einer Kombinationstherapie von Ixekizumab und Secukinumab mit MTX muss vor der Therapie eine virale Hepatitis-Serologie durchgeführt werden (GOP 32781, GOP 32614, GOP 32617) sowie eine quantitative Bestimmung von HBV-DNA (GOP 32823) erfolgen (4-6).

Ustekinumab

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

Bei einer Kombinationstherapie von Ustekinumab mit MTX muss vor der Therapie eine virale Hepatitis-Serologie durchgeführt werden (GOP 32781, GOP 32614, GOP 32617) sowie eine quantitative Bestimmung von HBV-DNA (GOP 32823) erfolgen (4-6).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-14 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 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

| Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Kosten pro Leistung in Euro |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------|
| HBs-Antigen (GOP 32781) | 5,50 € |
| HBs-Antikörper (GOP 32617) | 5,50 € |
| HBc-Antikörper (GOP 32614) | 5,90 € |
| HBV-DNA (GOP 32823) | 89,50 € |

| Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Kosten pro Leistung in Euro |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| 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) | 16,04 € |
| Hilfstaxe: Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern | 71,00 € |
| ambulante Praxisbetreuung/Infusion (GOP 01510) | 48,67 € |

BCG: Bacillus Calmette-Guérin; CFP-10: culture filtrate protein 10; DNA: Desoxyribonukleinsäure;

ESAT-6: early secreted antigenic target of 6 kDa; GKV: gesetzliche Krankenversicherung;

 $GOP: Geb\"{u}hrenordnung sposition; HBc: hepatitis-B-core; HBs: hepatitis-B-surface; HBV: Hepatitis-B-Virus; hepatitis-B-virus$

Quelle: (1)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 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) in der Fassung vom 01. Oktober 2020 der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) entnommen.

Für die Berechnung der Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern wurde die Anlage 3 (Stand 01. März 2020) des Vertrags über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelverordnung) herangezogen (23).

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-15 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

| 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 | | | |
| TV - 1 - 27 - 2 | | GOP 32781 | (1 x 5,50) |
| | Zielpopulation | HBs-Antigen | (1 x 5,50) 5,50 |
| Upadacitinib | (Population A/B) | GOP 32617 HBs-Antikörper | (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 32614 | (1 x 5,90) |
| | | HBc-Antikörper | 5,90 |
| | | GOP 32823 | (1 x 89,50) |
| | | HBV-DNA quantitativ | 89,50 |
| | | GOP 32670 | (1 x 58,00) |
| | | quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon-gamma Freisetzung | 58,00 |
| | | GOP 34241 | (1 x 16,04) |
| | | Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane | 16,04 |
| Summe Upadacitinib | | | 180,44 € |
| zweckmäßige Vergleichstherapie | | | |
| TNF-Inhibitoren | | | |
| | | GOP 32781 | (1 x 5,50) |
| | | HBs-Antigen | 5,50 |
| | | GOP 32617 | $(1 \times 5,50)$ |
| | | HBs-Antikörper | 5,50 (1 x 5,50) 5,50 (1 x 5,90) 5,90 |
| | | GOP 32614 | |
| | | HBc-Antikörper | 5,90 |
| Adalimumab, Certolizumab | Population A/B | GOP 32823 | (1 x 89,50) |
| pegol, Etanercept, Golimumab | 1 optimion 1 v B | HBV-DNA quantitativ | 89,50 |
| | | GOP 32670 | (1 x 58,00) |
| | | quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon-gamma Freisetzung | 58,00 |
| | | GOP 34241 | (1 x 16,04) |
| | | Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane | 16,04 |
| Summe Adalimumab, Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab | | | 180,44 € |
| | | GOP 32781 | (1 x 5,50) |
| | | HBs-Antigen | 5,50 |
| Infliximab | Population A/B | GOP 32617 | (1 x 5,50) |
| пппашав | 1 opulation A/B | HBs-Antikörper | 5,50 |
| | | GOP 32614 | (1 x 5,90) |
| | | HBc-Antikörper | 5,90 |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Arzneimittel, Population bzw. Patientengruppe notwendigen GKV-Leistung | | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro (1 x 89,50) 89,50 (1 x 58,00) 58,00 (1 x 16,04) 16,04 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | GOP 32823 | (1 x 89,50) |
| | | HBV-DNA quantitativ | 89,50 |
| | | GOP 32670 | (1 x 58,00) |
| | | quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon-gamma Freisetzung | 58,00 |
| | | GOP 34241 | (1 x 16,04) |
| | | Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane | 16,04 |
| | | Hilfstaxe: Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern | (6,5 x 71,00) 461,50 |
| | | GOP 01510 | (6,5 x 48,67) |
| | | ambulante Praxisbetreuung/ Infusion | 316,36 |
| Summe Infliximab | | | 958,30 € |
| IL-17-Inhibitoren | | | |
| Ixekizumab, Secukinumab | Population A/B bzw. Population B | - | - |
| Summe Ixekizumab, Secukinumab (Monotherapie) | | | 0 € |
| | | GOP 32781 | (1 x 5,50) |
| | | HBs-Antigen | 5,50 |
| | | GOP 32617 | $(1 \times 5,50)$ |
| zusätzlich notwendige GOPs bei MTX-Kombinationstherapie mit | Population A/B | HBs-Antikörper | 5,50 |
| IL-17-Inhibitoren | 1 Opulation A/D | GOP 32614 | (1 x 5,90) |
| | | HBc-Antikörper | 5,90 |
| | | GOP 32823 | (1 x 89,50) |
| | | HBV-DNA quantitativ | 89,50 |
| Summe Ixekizumab, Secukinumab (Kombinationstherapie) | | | 106,40 € |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | opulation bzw. notwendigen GKV-Leistung | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| IL-12/23-Inhibitoren | | | |
| Ustekinumab | Population B | GOP 32670 | (1 x 58,00) |
| | | quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon-gamma Freisetzung | 58,00 |
| | | GOP 34241 | (1 x 16,04) |
| | | Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane | 16,04 |
| Summe Ustekinumab (Monotherapie) | | | 74,04 € |
| | | GOP 32781 | (1 x 5,50) |
| | | HBs-Antigen | 5,50 |
| | | GOP 32617 | (1 x 5,50) |
| zusätzlich notwendige GOPs bei | Den Jeden D | HBs-Antikörper | 74,04 € (1 x 5,50) 5,50 (1 x 5,50) 5,50 |
| MTX-Kombinationstherapie mit IL-12/23-Inhibitoren | Population B | GOP 32614 | (1 x 5,90) |
| 12/12/ Minioroton | | HBc-Antikörper | 5,90 |
| | | GOP 32823 | (1 x 89,50) |
| | | HBV-DNA quantitativ | 89,50 |
| Summe Ustekinumab (Kombinationstherapie) | | | 180,44 € |

Population A: Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-naive Patienten).

Population B: Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-erfahrene Patienten).

bDMARD: biologisches DMARD; DMARD; krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum;

DNA: Desoxyribonukleinsäure; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition;

HBc: hepatitis-B-core; HBs: hepatitis-B-surface; HBV: Hepatitis-B-Virus; IL: Interleukin;

MTX: Methotrexat; PsA: Psoriasis-Arthritis; TNF: Tumornekrosefaktor

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-17 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 dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe | Arzneimittel- kosten pro Patient pro Jahr in € | Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr in € | Kosten für sonstige GKV- Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in € | Jahres- therapie- kosten pro Patient in Euro |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| zu bewertendes A | rzneimittel | | | | |
| Upadacitinib (Monotherapie) | Zielpopulation (Population A/B) | 15.222,24 € | 180,44 € | - | 15.402,68 € |
| Upadacitinib (Kombinations- therapie) ^a | Zielpopulation (Population A/B) | 15.275,83 - 15.410,81 € | 180,44 € | - | 15.456,27 - 15.591,25 € |
| zweckmäßige Ver | gleichstherapie | | | | |
| Adalimumab (Monotherapie) | Population A/B | 11.202,51 € | 180,44 € | - | 11.382,95 € |
| Adalimumab (Kombinations- therapie) ^b | Population A/B | 11.256,10 - 12.649,11 € | 180,44 € | - | 11.436,54 - 12.829,55 € |
| Certolizumab pegol (Monotherapie) | Population A/B | 19.278,85 € | 180,44 € | - | 19.459,29 € |
| Certolizumab pegol (Kombinations- therapie) ^b | Population A/B | 19.332,44 - 20.725,45 € | 180,44 € | - | 19.512,88 - 20.905,89 € |
| Etanercept (Monotherapie) | Population A/B | 17.900,56 € | 180,44 € | - | 18.081,00 € |
| Etanercept (Kombinations- therapie) ^b | Population A/B | 17.954,15 - 19.347,16 € | 180,44 € | - | 18.134,59 - 19.527,60 € |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe | Arzneimittel- kosten pro Patient pro Jahr in € | Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr in € | Kosten für sonstige GKV- Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in € | Jahres- therapie- kosten pro Patient in Euro |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Golimumab (Monotherapie) | Population A/B | 20.414,24 €° 23.847,76 € ^d | 180,44 € | - | 20.594,68 € ^c 24.028,20 € ^d |
| Golimumab (Kombinations- therapie) ^b | Population A/B | 20.467,83 - 21.860,84 €° 23.901,35 - 25.294,36 € ^d | 180,44 € | - | 20.648,27 - 22.041,28 €° 24.081,79 - 25.474,80 € ^d |
| Infliximabe (Monotherapie) | Population A/B | 22.103,45 € | 180,44 € | 777,86 € | 23.061,75 € |
| Infliximab ^e (Kombinations- therapie) ^b | Population A/B | 22.157,04 - 23.550,05 € | 180,44 € | 777,86 € | 23.115,34 - 24.508,35 € |
| Ixekizumab (Monotherapie) | Population A/B | 17.630,99 € | - | - | 17.630,99 € |
| Ixekizumab (Kombinations- therapie) ^b | Population A/B | 17.684,58 - 19.077,59 € | 106,40 € | - | 17.790,98 - 19.183,99 € |
| Secukinumab (Monotherapie) | Population B | 20.165,20 € | - | - | 20.165,20 € |
| Secukinumab (Kombinations- therapie) ^b | Population B | 20.218,79 - 21.611,80 € | 106,40 € | - | 20.325,19 - 21.718,20 € |
| Ustekinumab (Monotherapie) | Population B | 20.756,32 € | 74,04 € | - | 20.830,36 €€ |
| Ustekinumab (Kombinations- therapie) ^b | Population B | 20.809,91 - 22.202,92 € | 180,44 € | - | 20.990,35 - 22.383,36 € |

Population A: Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-naive Patienten).

Population B: Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-erfahrene Patienten).

- a: in Kombination mit MTX p.o.
- b: in Kombination mit MTX p.o. (Untergrenze) oder in Kombination mit MTX s.c. (Obergrenze)
- c: bei Gabe von 50 mg Golimumab monatlich
- d: bei Gabe von 100 mg Golimumab monatlich
- e: Infliximab kann als Erhaltungstherapie auch subkutan angewendet werden. Die Darstellung in der Kostenberechnung beschränkt sich auf die festbetragsgeregelte intravenöse Infusionstherapie.

bDMARD: biologisches DMARD; DMARD; krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MTX: Methotrexat; p.o.: peroral; PsA: Psoriasis-Arthritis; s.c.: subkutan Quelle: (1)

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.

Eine umfassende quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile von Upadacitinib sowie eine Beurteilung zu deren Entwicklung ist nur schwer vorherzusagen, da hierbei vielfältige Einflussfaktoren berücksichtigt werden müssen. Mangels belastbarer Daten kann eine Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile und deren Einfluss auf die gesamten Jahrestherapiekosten für die GKV derzeit nicht erfolgen.

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 ist grundsätzlich davon auszugehen, dass die gesamten Jahrestherapiekosten für die GKV von Upadacitinib geringer ausfallen werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 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 entnommen (Abschnitte 3.3.1 und 3.3.2). 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 15. November 2020) zu Preisen, Rabatten, verfügbaren Wirkstärken und Packungsgrößen (Abschnitt 3.3.3). Die Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen, die anfallenden Kosten für die GKV stammen aus dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab der KBV (Fassung vom 01. Oktober 2020) und der Anlage 3 (Stand 1. März 2020) des Vertrags über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (Abschnitt 3.3.4). Die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr beruhen auf tatsächlich zu verabreichenden Dosen inklusive eventuell anfallendem Verwurf oder Rundung der Dosis (Abschnitt 3.3.5). Zusätzlich wurden Informationen aus einem früheren Beschluss des G-BA zur frühen Nutzenbewertung in der Indikation PsA 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. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Herleitung der Kosten einer Upadacitinib-Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapien. 2020.
- 2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis). 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3681/2019-02-21_AM-RL-XII_Tofacitinib_D-373_BAnz.pdf. [Zugriff am: 17.11.2020]
- 3. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation RINVOQ® 15 mg Retardtabletten (Upadacitinib). Stand: Januar 2021.
- 4. PFIZER PHARMA PFE GmbH. Fachinformation Lantarel[®] 2,5 mg, 7,5 mg, 10 mg Tabletten (Methotrexat). Stand: November 2019.
- 5. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation metex® PEN Injektionslösung im Fertigpen (Methotrexat). Stand: Juli 2020.
- 6. Hexal AG. Fachinformation MTX HEXAL® Tabletten (Methotrexat). Stand: Mai 2018.
- 7. 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 2020.
- 8. UCB Pharma S.A. Fachinformation Cimzia[®] 200 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Certolizumab Pegol). Stand: Juli 2020.
- 9. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Enbrel® 25 mg/50 mg Injektionslösung im Fertigpen (Etanercept). Stand: September 2020.
- 10. Janssen Biologics B.V. Fachinformation Simponi[®] 50 mg Injektionslösung. Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze (Golimumab). Stand: Oktober 2020.
- 11. Janssen Biologics B.V. Fachinformation Simponi[®] 100 mg Injektionslösung. Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze (Golimumab). Stand: Oktober 2020.
- 12. Janssen Biologics B.V. Fachinformation Remicade® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Infliximab). Stand: Oktober 2020.
- 13. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Taltz[®] 80 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze /80 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Ixekizumab). Stand: Juni 2020.
- 14. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Cosentyx[®] 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Secukinumab). Stand: September 2020.
- 15. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Ustekinumab). Stand Februar 2020.
- 16. Regierer AC, Weiß A, Baraliakos X, Zink A, Listing J, Strangfeld A. [RABBIT-SpA: a new disease register for axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis]. Z Rheumatol. 2020;79(2):135-42. RABBIT-SpA: ein neues Krankheitsregister für axiale Spondyloarthritis und Psoriasisarthritis.
- 17. DESTATIS-Statistisches Bundesamt. Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2017. 2020. Verfügbar unter:

- https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/listekoerpermasse.html. [Zugriff am: 17.11.2020]
- 18. Bhole VM, Choi HK, Burns LC, Vera Kellet C, Lacaille DV, Gladman DD, et al. Differences in body mass index among individuals with PsA, psoriasis, RA and the general population. Rheumatology (Oxford). 2012;51(3):552-6.
- 19. Ferguson LD, Brown R, Celis-Morales C, Welsh P, Lyall DM, Pell JP, et al. Association of central adiposity with psoriasis, psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis: a crosssectional study of the UK Biobank. Rheumatology (Oxford). 2019;58(12):2137-42.
- 20. Ernste FC, Sánchez-Menéndez M, Wilton KM, Crowson CS, Matteson EL, Maradit Kremers H. Cardiovascular risk profile at the onset of psoriatic arthritis: a populationbased cohort study. Arthritis Care Res (Hoboken). 2015;67(7):1015-21.
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine 21. 05. November Methoden Version 6.0 vom 2020. Verfügbar https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-6-0.pdf. [Zugriff am: 17.11.2020]
- 22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2280/VerfO_2020-07-16_iK-2020-10-13.pdf. [Zugriff am: 17.11.2020]
- GKV-Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung von Stoffen und 23. Zubereitungen aus Stoffen - Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand: 1. März Verfügbar 2020. unter: https://www.gkvspitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertr aege/hilfstaxe/AM_20200301_Gesamtversion_Anlage_3_idF_der_10.Ergaenzungsver einbarung.pdf. [Zugriff am: 17.11.2020]

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 von Erkrankungen verfügt, für die Upadacitinib indiziert ist.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Upadacitinib beträgt 15 mg einmal täglich.

Bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis, die nach 16 Wochen der Behandlung kein klinisches Ansprechen zeigen, ist ein Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen. Bei einigen Patienten mit anfänglich partiellem Ansprechen kann es im Verlauf der Weiterbehandlung über 16 Wochen hinaus zu Verbesserungen kommen.

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 (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 (Tabelle 3-18) beschriebenen Laborwertabweichungen entsprechend normalisiert sind.

Tabelle 3-18: Überwachung der Laborparameter

| Laborparameter | Maßnahme | Überwachung | |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Absolute Neutrophilenzahl (ANC) | Die Behandlung sollte bei einer ANC von < 1.000 Zellen/mm³ 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/mm³ 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; Hb: Hämoglobin | | | |

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Niereninsuffizienz

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

Leberinsuffizienz

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

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 Januskinase(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, 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 65 Jahren häufiger auftreten, sollte Upadacitinib bei dieser Patientenpopulation mit Vorsicht angewendet werden.

Tuberkulose

Vor Therapiebeginn mit Upadacitinib ist ein Tuberkulose(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 rheumatoider Arthritis ist das Risiko für maligne Erkrankungen einschließlich Lymphomen erhöht. Immunmodulatorische Arzneimittel könnten das Risiko für maligne Erkrankungen einschließlich Lymphomen erhöhen. Es liegen derzeit nur begrenzte klinische Daten vor und Langzeitstudien laufen noch.

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

Nicht-Melanom-Hautkrebs

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

Hämatologische Anomalien

In klinischen Studien wurde bei ≤ 1 % der Patienten eine absolute Neutrophilenzahl (ANC) von $< 1 \times 10^9$ Zellen/l, eine absolute Lymphozytenzahl (ALC) von $< 0.5 \times 10^9$ Zellen/l und ein Hämoglobinwert von < 8 g/dl berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der FI). Bei Patienten, bei denen im Rahmen routinemäßiger Untersuchungen eine ANC von $< 1 \times 10^9$ Zellen/l, eine ALC von $< 0.5 \times 10^9$ Zellen/l oder ein Hämoglobinwert von < 8 g/dl beobachtet wird, sollte mit der

Behandlung nicht begonnen werden bzw. sollte die Behandlung vorübergehend unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.2 der FI).

Kardiovaskuläres Risiko

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

Lipide

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

Anstieg der Lebertransaminasen

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

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

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

Venöse Thromboembolie

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

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

Potentielle Auswirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Upadacitinib

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

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A4-Inhibitoren

Die Upadacitinib-Exposition ist bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol und Clarithromycin) erhöht. In einer klinischen Studie führte die gleichzeitige Anwendung von Upadacitinib und Ketoconazol zu einem Anstieg der C_{max} von Upadacitinib um 70 % und der 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 C_{max} von Rosuvastatin um 23 %. Upadacitinib hatte keine relevante Auswirkung auf die C_{max} von Atorvastatin oder auf die Plasmaexposition von ortho-Hydroxy-Atorvastatin (hauptsächlicher aktiver Metabolit von Atorvastatin). Bei gleichzeitiger Anwendung von Upadacitinib wird keine Dosisanpassung von CYP3A-Substraten oder von Rosuvastatin oder Atorvastatin empfohlen.

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (gemäß Abschnitt 4.6 der FI)

Frauen im gebärfähigen Alter

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

Schwangerschaft

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

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

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

Stillzeit

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

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

Upadacitinib sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

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

Fertilität

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

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

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

Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der FI)

Upadacitinib wurde in klinischen Studien in Dosierungen eingesetzt, die in Bezug auf die AUC 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.

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:

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

- 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)
 - o 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

- o 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

- o Information über das erhöhte Risiko für MACE bei Patienten mit immunvermittelten entzündlichen Erkrankungen und die Notwendigkeit, typische kardiovaskuläre Risikofaktoren (z. B. Hypertonie, Hyperlipidämie) bei der Behandlung der Patienten zu berücksichtigen
- o 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
- o Information über das Risiko für VTE während der Behandlung mit Upadacitinib
- o 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 **Informationspaket 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 (3) entnommen und sind in Tabelle 3-19 aufgeführt.

Tabelle 3-19: Identifizierte und potentielle Risiken bei der Anwendung von Upadacitinib und entsprechende Maßnahmen zur Risikominimierung

| Sicherheitsbedenken | Routine Maßnahmen zur Risikominimierung |
|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| schwerwiegende und | Routinemäßige Kommunikation von Risiken |
| opportunistische Infektionen einschließlich Tuberkulose | Abschnitt 4.4 der Fachinformation (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. |
| | Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die ein bestimmtes klinisches Vorgehen empfehlen: |
| | 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. |
| | Abschnitt 4.4 der FI 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. |
| | Abschnitt 4.4 der FI empfiehlt, die Risiken und Vorteile einer Upadacitinib-Therapie bei Patienten mit aktiven, chronischen oder wiederkehrenden Infektionen zu berücksichtigen. |

| Sicherheitsbedenken | Routine Maßnahmen zur Risikominimierung |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | 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. Eine geeignete antimikrobielle Therapie sollte begonnen werden, der Patient sollte genau überwacht werden und falls der Patient nicht auf die Therapie anspricht, sollte die Upadacitinib-Behandlung unterbrochen werden. |
| | 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 oder bei Patienten mit Risikofaktoren für eine TB-Infektion in Betracht gezogen werden. |
| | Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: |
| | Verschreibungspflichtige Medikamente |
| Herpes Zoster | Routinemäßige Kommunikation von Risiken: Abschnitt 4.4 der FI beschreibt das Risiko einer viralen Reaktivierung wie beispielsweise Herpes Zoster. |
| | 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 Infektion (Gürtelrose) 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 |
| Malignität | Routinemäßige Kommunikation von Risiken: Abschnitt 4.4 der FI beschreibt das Risiko für Patienten 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 vor und während der Behandlung mit RINVOQ konsultieren sollten. |

| Sicherheitsbedenken | Routine Maßnahmen zur Risikominimierung |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | 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 | Routinemäßige Kommunikation von Risiken: |
| unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis | 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 wurden. |
| | Abschnitt 4.4 der FI enthält einen Abschnitt zum 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 der FI 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 sollten. |
| | Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: |
| | Verschreibungspflichtige Medikamente |
| venöse thromboembolische | Routinemäßige Kommunikation von Risiken: |
| Ereignisse (tiefe Venenthrombose und Lungenembolie) | Abschnitt 4.4 der FI weist darauf hin, dass Fälle einer tiefen Venenthrombose und einer Lungenembolie bei Patienten, die JAK-Inhibitoren, einschließlich 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 der FI 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. |

| Sicherheitsbedenken | Routine Maßnahmen zur Risikominimierung |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Abschnitt 4.4 der FI 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: |
| | Verschreibungspflichtige Medikamente |
| Medikamenten-induzierte Leberschäden | Routinemäßige Kommunikation von Risiken: |
| Leberschaden | 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 | Routinemäßige Kommunikation von Risiken: |
| Exposition in der Gebärmutter | 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 in der Schwangerschaft kontraindiziert ist. |
| | Abschnitt 4.6 der FI und die Packungsbeilage empfehlen die Verwendung einer wirksamen Schwangerschaftsverhütung. |
| | Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: |
| | Verschreibungspflichtige Medikamente |

| Sicherheitsbedenken | Routine Maßnahmen zur Risikominimierung |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Anwendung bei sehr alten | Routinemäßige Kommunikation von Risiken: |
| Menschen (≥ 75 Jahre alt) | 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: |
| von Impfungen | Abschnitt 4.4 der FI weist daraufhin, dass keine Daten zur Impfeffizienz mit Lebend- oder inaktivierten Impfstoffen bei Patienten unter Upadacitinib-Therapie vorliegen. |
| | Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die ein bestimmtes klinisches Vorgehen empfehlen: |
| | 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. |
| | Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: |
| | Verschreibungspflichtige Medikamente |
| Anwendung bei Patienten mit | Routinemäßige Kommunikation von Risiken: |
| Nachweis einer unbehandelten chronischen Infektion mit | Abschnitt 4.4 der FI beschreibt das Risiko einer viralen Reaktivierung. |
| Hepatitis B oder Hepatitis C | 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. |
| | Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die ein bestimmtes |
| | klinisches Vorgehen empfehlen: |
| | Abschnitt 4.4 der FI beschreibt die Notwendigkeit eines Screenings und Konsultation eines Hepatologen, wenn HBV- DNA nachgewiesen wurde. |
| | Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: |
| | Verschreibungspflichtige Medikamente |
| Anwendung bei Patienten mit | Routinemäßige Kommunikation von Risiken: |
| moderater Leberinsuffizienz | Abschnitt 4.2 der FI beschreibt die Anwendung bei Patienten mit Leberinsuffizienz. |

| Sicherheitsbedenken | Routine Maßnahmen zur Risikominimierung |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die ein bestimmtes klinisches Vorgehen empfehlen: |
| | 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. Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: |
| | Verschreibungspflichtige Medikamente |
| Anwendung bei Patienten mit | Routinemäßige Kommunikation von Risiken: |
| schwerer Niereninsuffizienz | • Abschnitt 4.2 der FI beschreibt die Anwendung bei Patienten mit Niereninsuffizienz. |
| | 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 Malignität 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: Hepa | titis-B-Virus; JAK: Januskinase; TB: Tuberkulose |

Der RMP enthält darüber hinaus eine Übersicht zu laufenden oder geplanten Studien, um die identifizierten Risiken weiter zu minimieren. Diese sind in Tabelle 3-20 zusammengefasst.

Tabelle 3-20: 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 | | | | |

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

| Studienname/ Status | Zusammenfassung der Ziele | Adressierte Sicherheits- bedenken | Meilensteine | Fälligkeitsdatum |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Verpflichtungen im | itzlich auferlegte obligatorisc Rahmen einer bedingten Zul lichen Umständen darstellen. | | | |
| nicht zutreffend | | | | |
| Kategorie 3 – Zusä | itzlich erforderliche Pharmak | ovigilanzaktivitäten | | • |
| Impf-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 Pneumokokken- Impfstoffes Prevnar 13® bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA). | Fehlende Information: Einfluss auf Wirksamkeit von Impfungen | Finaler Studien- bericht Einreichung der finalen Ergebnisse der Impf- Teilstudie bei der EMA | 13. Juli 2020 31. Dezember 2020 |
| langfristige Sicherheitsstudien zur Anwendung von Upadacitinib bei 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: Malignität; MACE; VTEs; GI-Perforation und | Protokoll- entwurf Zwischen- bericht Geplante Einreichung des | Eingereicht am 16. März 2020 Etwa 5 Jahre nach der Verfügbarkeit auf dem Markt (31. März 2025) 30. Juni 2025 |
| | | 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 | Zwischenberichts bei der EMA • Finaler Studienbericht • Geplante Einreichung des finalen Studienberichts bei der EMA | Etwa 10 Jahre nach der Produkteinführung (31. März 2030) 30. Juni 2030 |

| Studienname/ Status | Zusammenfassung der Ziele | Adressierte Sicherheits- bedenken | Meilensteine | Fälligkeitsdatum |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | sowie die langfristige Sicherheit. | | |
| langfristige Sicherheitsstudie zur Anwendung von Upadacitinib bei RA-Patienten in den USA/ geplant | Vergleich der Häufigkeit von Malignität (außer NMSC), NMSC, MACE, VTEs und schweren Infektionen bei erwachsenen RA-Patienten, die im Rahmen der klinischen Routinebehandlung Upadacitinib erhalten, mit Patienten, die ein Biologikum zur Behandlung der RA 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 bei sehr alten Patienten (≥ 75 Jahre) Charakterisierung von klinischen VTE-Risikofaktoren und Baseline Biomarkern in einer Teilstudie mit Patienten, die eine neue Behandlung mit Upadacitinib bzw. Biologika im Vergleichsarm beginnen. | Wesentliches identifiziertes Risiko: schwere und opportunistische Infektionen einschließlich TB und Herpes Zoster Wesentliche potentielle Risiken: Malignität; MACE; VTEs; GI-Perforation und DILI Fehlende Informationen: Anwendung bei sehr alten Menschen (≥ 75 Jahre) und die langfristige Sicherheit | Protokollentwurf Aktualisierung der Prävalenz von Baseline Biomarkern und klinischen Risikofaktoren innerhalb des regelmäßig aktualisierten Sicherheitsberichtes (PSUR) Zwischenbericht Geplante Einreichung des Zwischenberichts bei der EMA Finaler Studienbericht Geplante Einreichung des Zwischenberichts bei der EMA | Eingereicht am 16. März 2020 Innerhalb der ersten 2 Jahre jährlich und anschließend in Übereinstimmung mit dem PSUR Berichtszeitplan Etwa 3 Jahre nach der Genehmigung (31. März 2023) 30. Juni 2023 Etwa 13 Jahre nach der Genehmigung (31. März 2033) 30. Juni 2033 |
| Studie zur Upadacitinib- Arzneimittel- verwendung für | Beschreibung der Baseline-Charakteristika neuer Upadacitinib- Anwender (z. B. | Wesentliches identifiziertes Risiko: schwere und | Protokoll- entwurf | Eingereicht am 16. März 2020 |

| Studienname/ Status | Zusammenfassung der Ziele | Adressierte Sicherheits- bedenken | Meilensteine | Fälligkeitsdatum |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| die Bewertung der Wirksamkeit der zusätzlichen Maßnahmen zur Risiko- minimierung/ geplant | Demographie, Krankengeschichte, Krankheit im Zusammenhang mit Upadacitinib und gleichzeitige Einnahme weiterer Medikamente) und zum Vergleich Beschreibung neuer bDMARD-Anwender auf ähnliche Weise. 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 wegen einer aktiven TB behandelt werden. Quantifizierung der Anzahl an Patientinnen, die zu Beginn der Behandlung schwanger sind oder während der Upadacitinib-Behandlung schwanger werden. Beschreibung der Einhaltung von Empfehlungen für Patientenscreening und Laboruntersuchung durch verschreibende Ärzte. | opportunistische Infektionen einschließlich TB und Herpes Zoster Wesentliche potentielle Risiken: MACE; VTEs; und fötale Fehlbildung nach Exposition in der Gebärmutter | Finaler Studienbericht Geplante Einreichung des finalen Studienberichts bei der EMA | 30. September 2024 Voraussichtlich 31. Dezember 2024 |
| Langzeit- verlängerungsteil der Studie M13-542/ laufende Studie | Bewertung der langfristigen Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Upadacitinib 15 mg QD bei RA-Patienten, die die Periode 1 beendet haben. | Wesentliches identifiziertes Risiko: schwere und opportunistische Infektionen einschließlich TB und Herpes Zoster Wesentliche potentielle Risiken: Malignität, MACE; VTEs; GI- Perforation; DILI und fötale | Finaler Studien- bericht Geplante Einreichung des finalen Studien- berichts bei der EMA | 02. Januar 2023 02. April 2023 |

| Studienname/ Status | Zusammenfassung der Ziele | Adressierte Sicherheits- bedenken | Meilensteine | Fälligkeitsdatum |
|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| | | Fehlbildung nach Exposition in der Gebärmutter | | |
| | | Fehlende Information: langfristige Sicherheit | | |
| Langzeit- verlängerungsteil der Studie M13-549/ laufende Studie | Bewertung der langfristigen Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Upadacitinib 15 mg QD | Wesentliches identifiziertes Risiko: schwere und opportunistische | Finaler Studien- berichtGeplante | 17 Januar 202317. April |
| | bei RA-Patienten, die die Periode 1 beendet haben. | Infektionen einschließlich TB und Herpes Zoster Wesentliche potentielle Risiken: Malignität, MACE; VTEs; GI- Perforation; DILI und fötale Fehlbildung nach Exposition in der Gebärmutter | Einreichung des finalen Studien- berichts bei der EMA | 2023 |
| | | Fehlende Information: langfristige Sicherheit | | |
| Langzeitverlängerungsteil der Studie M14-465/ laufende Studie | Bewertung der langfristigen Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Upadacitinib 15 mg QD bei RA-Patienten, die die Periode 1 beendet haben. | Wesentliches identifiziertes Risiko: schwere und opportunistische Infektionen einschließlich TB und Herpes Zoster | Finaler Studien- bericht Geplante Einreichung des finalen Studien- berichts bei | 30. August 2028 30. November 2028 |
| | | Wesentliche potentielle Risiken: Malignität, MACE; VTEs; GI- Perforation; DILI und fötale Fehlbildung nach Exposition in der Gebärmutter Fehlende | der EMA | |

| Studienname/ Status | Zusammenfassung der Ziele | Adressierte Sicherheits- bedenken | Meilensteine | Fälligkeitsdatum |
|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| | | Information: langfristige Sicherheit | | |
| Langzeit- verlängerungsteil der Studie M15-555/ laufende Studie | Bewertung der langfristigen Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Upadacitinib 15 mg QD bei RA-Patienten, die die Periode 1 beendet haben. | Wesentliches identifiziertes Risiko: schwere und opportunistische Infektionen einschließlich TB und Herpes Zoster Wesentliche potentielle Risiken: Malignität, MACE; VTEs; GI-Perforation; DILI und fötale Fehlbildung nach Exposition in der Gebärmutter | Finaler Studien- bericht Geplante Einreichung des finalen Studien- berichts bei der EMA | 17. Juni 2023 17. September 2023 |
| | | Fehlende Information: langfristige Sicherheit | | |
| Langzeit- verlängerungsteil der Studie M13-545/ laufende Studie | Bewertung der langfristigen Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Upadacitinib 7,5 mg QD (nur bei Patienten in Japan) und 15 mg QD bei RA-Patienten, die die Periode 1 beendet haben. | Wesentliches identifiziertes Risiko: schwere und opportunistische Infektionen einschließlich TB und Herpes Zoster Wesentliche potentielle Risiken: Malignität, MACE; VTEs; GI- Perforation; DILI und fötale Fehlbildung nach Exposition in der Gebärmutter Fehlende Information: langfristige Sicherheit | Finaler Studien- bericht Geplante Einreichung des finalen Studien- berichts bei der EMA | 22. September 2023 22. Dezember 2023 |

| Studienname/ Status | Zusammenfassung der Ziele | Adressierte Sicherheits- bedenken | Meilensteine | Fälligkeitsdatum |
|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Langzeit- verlängerungsteil der Studie M15-554 | Bewertung der langfristigen Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Upadacitinib 15 mg QD und 30 mg QD bei PsA-Patienten, die die Periode 1 beendet haben. | Wesentliches identifiziertes Risiko: schwere und opportunistische Infektionen einschließlich TB und Herpes Zoster Wesentliche potentielle Risiken: Malignität, MACE; VTEs; GI- Perforation; DILI und fötale Fehlbildung nach Exposition in der Gebärmutter Fehlende Information: langfristige Sicherheit | Finaler Studien- bericht Geplante Einreichung des finalen Studien- berichts bei der EMA | 31. Dezember 2024 30. April 2025 |
| Langzeit- verlängerungsteil der Studie M15-572 | Bewertung der langfristigen Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Upadacitinib 15 mg QD und 30 mg QD bei PsA-Patienten, die die Periode 1 beendet haben. | Wesentliches identifiziertes Risiko: schwere und opportunistische Infektionen einschließlich TB und Herpes Zoster Wesentliche potentielle Risiken: Malignität, MACE; VTEs; GI-Perforation; DILI und fötale Fehlbildung nach Exposition in der Gebärmutter Fehlende Information: langfristige Sicherheit | Finaler Studien- bericht Geplante Einreichung des finalen Studien- berichts bei der EMA | 30. September 2025 31. Dezember 2025 |

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: venöses thromboembolisches Ereignis

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 (1), der Produktinformation (2) und dem aktuellen RMP (3) 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: Januar 2021.

- 2. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Produktinformation RINVOQ® (Upadacitinib) Stand: Januar 2021.
- 3. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Core Risk Management Plan for RINVOQ (Upadacitinib) Version 2.3 Data Lock Point 21 Jan 2020 Date of draft sign off: December 2020.

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 3-21 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 3-21 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 3-21: 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. 2, 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. 2, 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. 1, 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. 2, 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) |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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. 1, 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 |

ALC: absolute Lymphozytenzahl; ANC: absolute Neutrophilenzahl; AP: alkalische Phosphate; GOP: Gebührenordnungsposition; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; GT: Glutamyl-Transferase; HBs: hepatitis-B-surface; HDL: high density lipoprotein;

LDL: low density lipoprotein; TB: Tuberkulose.

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Januar 2021 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-21, 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 3-21 bei.

Nicht zutreffend.

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

2020/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: Januar 2021.