

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Upadacitinib (RINVOQ®)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 29.01.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen.....	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	12
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	14
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	17
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	34
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	38
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	41

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	8
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	12
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Woche 56 und resultierender Zusatznutzen für die Studie SELECT-PsA 1	21
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-9: Zusammenfassung der positiven und negativen Effekte von Upadacitinib gegenüber Adalimumab aus der Studie SELECT-PsA 1	31
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	36
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	37
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	38
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	39

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALC	absolute Lymphozytenzahl (absolute lymphocyte count)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	absolute Neutrophilenzahl (absolute neutrophil count)
a. n. k.	anderorts nicht klassifiziert
AS	ankylosierende Spondylitis
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
BASDAI	Bath ankylosing spondylitis disease activity index
bDMARD	biologisches DMARD (biological DMARD)
DAPSA	disease activity in psoriatic arthritis
DMARD	krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (disease-modifying anti-rheumatic drug)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EQ-5D	EuroQoL-5 dimensions
EULAR	European League Against Rheumatism
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAQ-DI	health assessment questionnaire – disability index
Hb	Hämoglobin
HDL	high-density Lipoprotein
ICD-10-GM	Internationale Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme mit den deutschen Modifikationen (International Classification of Diseases – German Modification)
IL	Interleukin
JAK	Januskinase
KI	Konfidenzintervall

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
LDA	niedrige Krankheitsaktivität (low disease activity)
LDL	low-density Lipoprotein
LE	Lungenembolie
LEI	Leeds enthesitis index
MCS	mental health component summary score
MDA	minimal disease activity
MTX	Methotrexat
MWD	Mittelwertdifferenz
NA	nicht anwendbar
NMSC	Nicht-Melanom-Hautkrebs (non-melanoma skin cancer)
NSAID	nicht steroidales Antirheumatikum (non-steroidal anti-inflammatory drug)
p.o.	peroral
PASDAS	psoriatic arthritis disease activity score
PCS	physical health component summary score
PsA	Psoriasis-Arthritis
PT	preferred term
PtGADA	patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (patient's global assessment of disease activity)
PZN	Pharmazentralnummer
RA	rheumatoide Arthritis
RR	relatives Risiko
s.c.	subkutan (subcutaneous)
SAPS	self-assessment of psoriasis symptoms
SF-36	short form – 36 (Version 2.0)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse (system organ class)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SUESI	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
TB	Tuberkulose
TNF	Tumornekrosefaktor
tsDMARDs	zielgerichtetes synthetisches DMARD (targeted synthetic DMARD)
TVT	tiefe Venenthrombose
UE	unerwünschtes Ereignis
UESI	unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
VAS	visuelle Analogskala (visual analogue scale)
ZVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Upadacitinib
Handelsname:	RINVOQ®
ATC-Code:	L04AA44
Arzneistoffkatalog (ASK)- Nummer	43388
Pharmazentralnummer (PZN)	15620317 15620369
ICD-10-GM-Code	Psoriasis-Arthritis (PsA) (AWG A) L40.5† Psoriasis-Arthropathie (M07.0* – M07.3*) Ankylosierende Spondylitis (AS) (AWG B) M45.- Spondylitis ankylosans Rheumatoide Arthritis (RA) (bereits bewertetes AWG) M05.- Seropositive chronische Polyarthritis (mit Ausnahme von M05.09) M06.- Sonstige chronische Polyarthritis (mit Ausnahme von M06.1- und M06.31 bis M06.39)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Alpha-ID	PsA (AWG A)
	1 I68675 L40.5+ M07.09* Distale interphalangeale psoriatische Arthropathie
	1 I68651 L40.5+ M07.19* Arthritis mutilans psoriatica
	1 I82809 L40.5+ M07.2* Spondylitis psoriatica
	1 I28554 L40.5+ M07.39* Arthritis psoriatica
	1 I68671 L40.5+ M07.39* Arthropathia psoriatica a. n. k.
	1 I90474 L40.5+ M07.39* Arthropathie bei Psoriasis a. n. k.
	1 I28553 L40.5+ M07.39* Gelenkpsoriasis
	1 I28552 L40.5+ M07.39* Psoriasis arthropathica
	1 I28555 L40.5+ M07.39* Psoriasis-Arthritis
	1 I28551 L40.5+ M07.39* Psoriasis-Arthropathie
	AS (AWG B)
	1 I89470 M45.00 Chronische Polyarthritis der Wirbelsäule
	1 I80914 M45.00 Spondylitis bei chronischer Polyarthritis
	1 I67525 M45.09 Ankylosierende Arthritis der Wirbelsäule
	1 I80920 M45.09 Marie-Strümpell-Spondylitis
	1 I90528 M45.09 Marie-von-Strümpell-Arthritis der Wirbelsäule
	1 I75797 M45.09 Marie-von-Strümpell-Krankheit
	1 I24913 M45.09 Morbus von Bechterew
	1 I90527 M45.09 Primäre progressive Wirbelsäulenarthritis
	1 I80921 M45.09 Rheumatoide Spondylitis
	1 I66359 M45.09 Spondylarthritis ankylopoetica
	1 I28628 M45.09 Spondylitis ankylopoetica
	1 I28627 M45.09 Spondylitis ankylosans
	1 I80917 M45.09 Spondylitis atrophica ligamentosa
	1 I82810 M45.09 Spondylitis rhizomélique
	1 I82811 M45.09 Spondylosis rhizomélique
	1 I75855 M45.09 Von-Bechterew-Krankheit
	1 I24915 M45.09 Von-Bechterew-Syndrom
	1 I24914 M45.09 Von-Bechterew-von-Strümpell-Marie-Krankheit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<p>1 I79477 M45.09 Von-Bechterew-von-Strümpell-Marie-Syndrom</p> <p>RA (bereits bewertetes AWG)</p> <p>1 I6558 M05.20 Chronische Polyarthritis mit Vaskulitis</p> <p>1 I73371 M05.29 Rheumatoide Vaskulitis</p> <p>1 I100729 M05.30 Chronische Polyarthritis mit Systembeteiligung a. n. k.</p> <p>1 I6556 M05.90 Seropositive chronische Polyarthritis</p> <p>1 I6559 M06.00 Seronegative chronische Polyarthritis</p> <p>1 I6561 M06.20 Chronische Polyarthritis mit Bursitis</p> <p>1 I68174 M06.29 Rheumatoide Bursitis</p> <p>1 I79005 M06.40 Entzündliche Polyarthritis</p> <p>1 I81266 M06.88 Tortikollis bei chronischer Polyarthritis</p> <p>1 I73261 M06.90 Rheumatoide Polyarthritis</p> <p>1 I12826 M06.99 Rheumatoide Arthritis</p>
<p>a. n. k.: anderenorts nicht klassifiziert; AS: ankylosierende Spondylitis; ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; AWG: Anwendungsgebiet; ICD-10-GM: Internationale Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme mit den deutschen Modifikationen; PsA: Psoriasis-Arthritis; PZN: Pharmazentralnummer; RA: rheumatoide Arthritis</p>	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. RINVOQ kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden.	22.01.2021	A
RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der aktiven ankylosierenden Spondylitis bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.	22.01.2021	B
a: Angabe „A“ bis „Z“ DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. RINVOQ kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden.	16.12.2019
DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Gesamtpopulation	
	erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	
	Population A (Fragestellung 1)	
	erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-naive Patienten)	TNF-Inhibitor (<u>Adalimumab</u> oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder IL-17-Inhibitor (Ixekizumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat
	Population B (Fragestellung 2)	
erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-erfahrene Patienten)	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	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Gesamtpopulation	
	erwachsene Patienten mit aktiver AS, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben	
	Population A (Fragestellung 1)	
	erwachsene Patienten mit aktiver AS, die auf eine vorangegangene konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben (bDMARD-naive Patienten)	TNF-Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab oder Certolizumab Pegol oder IL-17-Inhibitor (Secukinumab))
	Population B (Fragestellung 2)	
erwachsene Patienten mit aktiver AS, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen haben (bDMARD-erfahrene Patienten)	der Wechsel auf ein anderes bDMARD: TNF-Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder IL-17-Inhibitor (Secukinumab)	
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>AS: ankylosierende Spondylitis; bDMARD: biologisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; IL: Interleukin; PsA: Psoriasis-Arthritis; TNF: Tumornekrosefaktor</p>		

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

Psoriasis-Arthritis (Anwendungsgebiet A)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) wurde in einem Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) am 24. Juni 2020 (Beratungsanforderung: 2020-B-079) festgelegt. Die Festlegung der ZVT in der vorliegenden Indikation war zuvor bereits Gegenstand eines initialen Beratungsgesprächs mit dem G-BA am 04. Januar 2017 (Beratungsanforderung: 2016-B-151).

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

Ankylosierende Spondylitis (Anwendungsgebiet B)

Die ZVT wurde in einem Beratungsgespräch mit dem G-BA am 15. November 2018 (Beratungsanforderung: 2018-B-186) festgelegt und im Rahmen einer Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel des G-BA am 28. Juli 2020 aktualisiert.

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

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Psoriasis-Arthritis (Anwendungsgebiet A)

Population A (Fragestellung 1): Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-naive Patienten)

Der Zusatznutzen von Upadacitinib im Vergleich zur ZVT Adalimumab wird auf Basis der direkt vergleichenden Studie SELECT-PsA 1 (M15-572) für 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 (Population A; biologisches DMARD (bDMARD)-naive Patienten), abgeleitet.

Bei der Studie SELECT-PsA 1 (M15-572) handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Upadacitinib im Vergleich zu Placebo und Adalimumab untersucht. Für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens wird die zulassungskonforme Teilpopulation der Studie betrachtet, die Patienten der Population A umfasst (siehe Modul 4A Abschnitt 4.3.1.2).

Im folgenden Abschnitt werden zusammenfassend für alle patientenrelevanten Endpunkte die Ergebnisse der Hauptanalyse zu Woche 56, mit der längsten, verblindeten Beobachtungsdauer und damit höchsten Aussagekraft, dargestellt.

Morbidität

Krankheitsaktivität

Unter der Behandlung mit Upadacitinib erreichten statistisch signifikant mehr Patienten eine minimale bzw. niedrige Krankheitsaktivität oder Remission, operationalisiert als minimal disease activity (MDA), psoriatic arthritis disease activity score (PASDAS) < 3,2 und disease activity in psoriatic arthritis (DAPSA) ≤ 3,3, als im Vergleichsarm mit Adalimumab. Zum Analysezeitpunkt 56 Wochen nach Therapiebeginn erreichten ca. 49 % der Patienten im

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Upadacitinib-Arm eine MDA, im Adalimumab-Arm erreichten ca. 40 % der Patienten diesen Endpunkt (relatives Risiko (RR) [95 %-Konfidenzintervall (KI)]; p-Wert: 1,22 [1,03; 1,44]; p = 0,0209); der Unterschied ist statistisch signifikant und klinisch relevant zugunsten von Upadacitinib. Basierend auf dem DAPSA erreichten unter einer Behandlung mit Upadacitinib mehr Patienten den Zustand einer Remission als unter Adalimumab: ca. 19 % der Patienten unter Upadacitinib und ca. 11 % der Patienten unter Adalimumab erzielten einen DAPSA \leq 3,3 (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,68 [1,16; 2,42]; p = 0,0057). Auch hier liegt ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Upadacitinib vor. Eine niedrige Krankheitsaktivität gemessen am PASDAS (PASDAS < 3,2) erreichten im Upadacitinib-Arm ca. 54 % der Patienten und im Adalimumab-Arm 44 % der Patienten (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,23 [1,05; 1,43]; p = 0,0086), was ebenfalls einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil von Upadacitinib darstellt.

Enthesitis

Unter der Behandlung mit Upadacitinib erreichten statistisch signifikant mehr Patienten ein vollständiges Abklingen der Enthesitis (Leeds enthesitis index (LEI) = 0) als im Vergleichsarm mit Adalimumab. Zum Analysezeitpunkt 56 Wochen nach Therapiebeginn erreichten dies ca. 67 % der Patienten im Upadacitinib-Arm und ca. 56 % der Patienten im Adalimumab-Arm (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,20 [1,03; 1,39]; p = 0,0176), was einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschied zugunsten von Upadacitinib darstellt.

Hautsymptomatik

Unter der Behandlung mit Upadacitinib zeigten sich statistisch signifikante Behandlungseffekte zugunsten von Upadacitinib hinsichtlich der Hautsymptomatik gemessen anhand des self-assessment of psoriasis symptoms (SAPS). In der Betrachtung der mittleren Veränderungen gegenüber Baseline zeigte sich eine größere Verbesserung der Hautsymptomatik unter Upadacitinib als unter Adalimumab (Mittelwertdifferenz (MWD) [95 %-KI]; p-Wert: -3,79 [-6,00; -1,58]; p = 0,0008; Hedges' g: -0,23 [-0,38; -0,08]; p = 0,0024). Die MWD von ca. 4 Punkten stellt einen statistisch signifikanten Vorteil von Upadacitinib gegenüber Adalimumab dar.

Axiale Beteiligung

Unter der Behandlung mit Upadacitinib erreichten mehr Patienten eine Verbesserung des Bath ankylosing spondylitis disease activity index (BASDAI) um \geq 50 % als im Vergleichsarm mit Adalimumab. Zum Analysezeitpunkt 56 Wochen nach Therapiebeginn erreichten ca. 60 % der Patienten im Upadacitinib-Arm eine Verbesserung des BASDAI um \geq 50 %, im Adalimumab-Arm erreichten dies ca. 45 % der Patienten (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,33 [1,03; 1,73]; p = 0,0307). Dieser Vorteil von Upadacitinib ist statistisch signifikant und klinisch relevant.

Körperlicher Funktionsstatus

Unter der Behandlung mit Upadacitinib erreichten statistisch signifikant mehr Patienten eine relevante Verbesserung des körperlichen Funktionsstatus im Vergleich zu Adalimumab gemessen an einer Verbesserung des health assessment questionnaire – disability index (HAQ-DI) um mindestens 0,35 Punkte gegenüber Baseline. Zum Analysezeitpunkt 56 Wochen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

nach Therapiebeginn erreichten ca. 62 % der Patienten im Upadacitinib-Arm und ca. 52 % der Patienten im Adalimumab-Arm eine Verbesserung des HAQ-DI um $\geq 0,35$ (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,19 [1,04; 1,37]; p = 0,0126). Der Unterschied ist statistisch signifikant und klinisch relevant zugunsten von Upadacitinib.

Morgensteifigkeit

Unter der Behandlung mit Upadacitinib zeigten sich statistisch signifikante Behandlungseffekte zugunsten von Upadacitinib gegenüber Adalimumab hinsichtlich der Morgensteifigkeit gemessen anhand der BASDAI-Items 5 und 6. Zum Analysezeitpunkt 56 Wochen nach Therapiebeginn zeigte sich in der Betrachtung der mittleren Veränderung gegenüber Baseline für die Morgensteifigkeit gesamt (MWD [95 %-KI]; p-Wert: -0,47 [-0,74; -0,20]; p = 0,0008; Hedges' g [95 %-KI]; p-Wert: -0,23 [-0,38; -0,08]; p = 0,0025) sowie für die Schwere (MWD [95 %-KI]; p-Wert: -0,54 [-0,84; -0,23]; p = 0,0006; Hedges' g [95 %-KI]; p-Wert: -0,24 [-0,39; -0,09]; p = 0,0018) und die Dauer der Morgensteifigkeit (MWD [95 %-KI]; p-Wert: -0,38 [-0,66; -0,11]; p = 0,0059; Hedges' g [95 %-KI]; p-Wert: -0,19 [-0,34; -0,04]; p = 0,0128) eine größere Verbesserung der Morgensteifigkeit unter Upadacitinib als unter Adalimumab. Diese Vorteile von Upadacitinib sind statistisch signifikant.

Patientenberichtete globale Krankheitsaktivität

Unter der Behandlung mit Upadacitinib zeigten sich statistisch signifikante Behandlungseffekte zugunsten von Upadacitinib gegenüber Adalimumab im Hinblick auf die patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (patient's global assessment of disease activity, PtGADA). Zum Analysezeitpunkt 56 Wochen nach Therapiebeginn zeigte sich in der Betrachtung der mittleren Veränderung des PtGADA gegenüber Baseline eine größere Verbesserung der patientenberichteten globalen Krankheitsaktivität unter Upadacitinib als unter Adalimumab (MWD [95 %-KI]; p-Wert: -0,26 [-0,51; -0,004]; p = 0,0467; Hedges' g [95 %-KI]; p-Wert: -0,14 [-0,29; 0,01]; p = 0,0664), was einen statistisch signifikanten Vorteil von Upadacitinib darstellt.

Allgemeiner Gesundheitszustand

Unter der Behandlung mit Upadacitinib zeigten sich statistisch signifikante Behandlungseffekte zugunsten von Upadacitinib hinsichtlich des allgemeinen Gesundheitszustands gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EuroQoL-5 dimensions (EQ-5D) gegenüber Adalimumab. Zum Analysezeitpunkt 56 Wochen nach Therapiebeginn zeigte sich in der Betrachtung der mittleren Veränderung der EQ-5D VAS gegenüber Baseline eine größere Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands unter Upadacitinib als unter Adalimumab (MWD [95 %-KI]; p-Wert: 2,51 [0,08; 4,93]; p = 0,0428; Hedges' g [95 %-KI]; p-Wert: 0,14 [-0,01; 0,29]; p = 0,0671). Die Ergebnisse zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil von Upadacitinib gegenüber Adalimumab.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität***Verbesserung des SF-36 (PCS) ≥ 5***

Unter der Behandlung mit Upadacitinib erreichten statistisch signifikant mehr Patienten eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

short form – 36 (SF-36) (physical health component summary score (PCS)) ≥ 5 als im Vergleichsarm mit Adalimumab. Zum Analysezeitpunkt zu Woche 56 erreichten ca. 69 % der Patienten im Upadacitinib-Arm eine Verbesserung des SF-36 (PCS) ≥ 5 , im Adalimumab-Arm erreichten dies ca. 55 % der Patienten (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,26 [1,12; 1,41]; p = 0,0001). Dieser Vorteil von Upadacitinib ist statistisch signifikant und klinisch relevant.

Verbesserung des SF-36 (MCS) ≥ 5

Unter der Behandlung mit Upadacitinib erreichten Patienten deutlich häufiger eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-36 (mental health component summary score (MCS)) ≥ 5 als im Vergleichsarm mit Adalimumab. Zum Analysezeitpunkt zu Woche 56 erreichten ca. 43 % der Patienten im Upadacitinib-Arm eine Verbesserung des SF-36 (MCS) ≥ 5 , im Adalimumab-Arm erreichten dies ca. 33 % der Patienten (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,31 [1,08; 1,59]; p = 0,0058). Auch dieser Unterschied ist statistisch signifikant und klinisch relevant zugunsten von Upadacitinib.

Verträglichkeit

Bei der PsA handelt es sich um eine chronische Erkrankung mit Mortalitätsraten, die sich nicht wesentlich von denjenigen in der Gesamtbevölkerung unterscheiden. Die Betrachtung der Mortalität als prädefinierten Studienendpunkt ist in dieser Indikation daher nicht üblich. Die Ergebnisse zur Mortalität werden somit im Rahmen der Darstellung zur Verträglichkeit berichtet.

In allen übergeordneten Endpunktkategorien der Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), UE mit Schweregrad ≥ 3 , UE mit Schweregrad < 3 , UE die zum Therapieabbruch führten, UE die zum Tod führten), zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Zum Analysezeitpunkt zu Woche 56 wurden in beiden Behandlungsgruppen keine UE, die zum Tod führten, verzeichnet.

Auch in den Gesamtraten der UE von speziellem Interesse (UESI) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Bei Betrachtung der einzelnen UESI traten vereinzelt statistisch signifikante Effekte auf, die bei den UESI aller Schweregrade und bei nicht schweren UESI beobachtet wurden. Diese Ereignisse beziehen sich überwiegend auf nicht schwere UESI und sind als Laborparameter nicht patientenrelevant. Weiterhin übersteigt der Behandlungseffekt nicht die Irrelevanzschwelle für einen Zusatznutzen oder Schaden.

Bei der Betrachtung von häufigen UE nach Systemorganklasse (SOC) und preferred term (PT) traten in keiner SOC und keinem PT schwere UE (schwer oder lebensbedrohlich nach Einschätzung des Prüfarztes) oder SUE mit einer Häufigkeit von mindestens 5 % oder bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm und einem statistisch signifikanten Behandlungseffekt auf. Bei der Betrachtung der häufigen UE nach SOC und PT unabhängig vom Schweregrad zeigten sich vereinzelt Effekte, die sowohl zum Vorteil als auch zum Nachteil für Upadacitinib sind.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Woche 56 und resultierender Zusatznutzen für die Studie SELECT-PsA 1

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) bzw. Anzahl der Patienten (N)		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Upa- dacitinib	Ada- limumab		
<i>Mortalität^a</i>				
<i>Morbidität</i>				
<i>Krankheitsaktivität</i>				
Anteil der Patienten mit MDA	173/355 (48,7)	141/352 (40,1)	RR: 1,22 [1,03; 1,44] p = 0,0209	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Anteil der Patienten mit DAPSA ≤ 3,3 (Remission)	66/355 (18,6)	39/352 (11,1)	RR: 1,68 [1,16; 2,42] p = 0,0057	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anteil der Patienten mit PASDAS < 3,2 (LDA)	192/355 (54,1)	155/352 (44,0)	RR: 1,23 [1,05; 1,43] p = 0,0086	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
<i>Enthesitis</i>				
Anteil der Patienten mit vollständigem Abklingen der Enthesitis (LEI = 0)	149/221 (67,4)	121/215 (56,3)	RR: 1,20 [1,03; 1,39] p = 0,0176	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
<i>Hautsymptomatik</i>				
SAPS	341 ^b	348 ^b	MWD: -3,79 [-6,00; -1,58] p = 0,0008 Hedges' g: -0,23 [-0,38; -0,08] p = 0,0024	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
<i>axiale Beteiligung</i>				
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des BASDAI um ≥ 50 %	68/113 (60,2)	46/102 (45,1)	RR: 1,33 [1,03; 1,73] p = 0,0307	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
<i>körperlicher Funktionsstatus</i>				
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des HAQ-DI um ≥ 0,35	193/312 (61,9)	165/319 (51,7)	RR: 1,19 [1,04; 1,37] p = 0,0126	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) bzw. Anzahl der Patienten (N)		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Upa- dacitinib	Ada- limumab		
<i>Morgensteifigkeit</i>				
Morgensteifigkeit	341 ^b	348 ^b	MWD: -0,47 [-0,74; -0,20] p = 0,0008 Hedges' g: -0,23 [-0,38; -0,08] p = 0,0025	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Schwere der Morgensteifigkeit	341 ^b	348 ^b	MWD: -0,54 [-0,84; -0,23] p = 0,0006 Hedges' g: -0,24 [-0,39; -0,09] p = 0,0018	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Dauer der Morgensteifigkeit	341 ^b	348 ^b	MWD: -0,38 [-0,66; -0,11] p = 0,0059 Hedges' g: -0,19 [-0,34; -0,04] p = 0,0128	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
<i>patientenberichtete globale Krankheitsaktivität</i>				
PtGADA	347 ^b	350 ^b	MWD: -0,26 [-0,51; -0,004] p = 0,0467 Hedges' g: -0,14 [-0,29; 0,01] p = 0,0664	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
<i>allgemeiner Gesundheitszustand</i>				
EQ-5D VAS	341 ^b	348 ^b	MWD: 2,51 [0,08; 4,93] p = 0,0428 Hedges' g: 0,14 [-0,01; 0,29] p = 0,0671	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) bzw. Anzahl der Patienten (N)		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Upa- dacinib	Ada- limumab		
Lebensqualität				
<i>gesundheitsbezogene Lebensqualität</i>				
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 (PCS) ≥ 5	246/355 (69,3)	194/352 (55,1)	RR: 1,26 [1,12; 1,41] p = 0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 (MCS) ≥ 5	152/355 (42,8)	115/352 (32,7)	RR: 1,31 [1,08; 1,59] p = 0,0058	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Verträglichkeit				
<i>Gesamtraten</i>				
UE	272/355 (76,6)	272/352 (77,3)	RR: 0,99 [0,91; 1,07] p = 0,8367	Zusatznutzen/Schaden nicht belegt
SUE	23/355 (6,5)	28/352 (8,0)	RR: 0,81 [0,48; 1,39] p = 0,4492	
UE mit Schweregrad ≥ 3	32/355 (9,0)	37/352 (10,5)	RR: 0,86 [0,55; 1,34] p = 0,5029	
UE mit Schweregrad < 3	267/355 (75,2)	270/352 (76,7)	RR: 0,98 [0,90; 1,07] p = 0,6423	
UE, die zum Therapieabbruch führten	16/355 (4,5)	23/352 (6,5)	RR: 0,69 [0,37; 1,28] p = 0,2410	
UE, die zum Tod führten	0/355 (0,0)	0/352 (0,0)	RR: NA [NA; NA] NA	
UESI	221/355 (62,3)	205/352 (58,2)	RR: 1,07 [0,95; 1,21] p = 0,2760	
SUESI	13/355 (3,7)	11/352 (3,1)	RR: 1,17 [0,53; 2,58] p = 0,6938	
Schwere UESI	23/355 (6,5)	18/352 (5,1)	RR: 1,27 [0,70; 2,31] p = 0,4387	
Nicht schwere UESI	213/355 (60,0)	202/352 (57,4)	RR: 1,05 [0,92; 1,18] p = 0,4806	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) bzw. Anzahl der Patienten (N)		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Upa- dacinib	Ada- limumab		
<i>UE nach SOC und PT</i>				
PT Grippe	13/355 (3,7)	3/352 (0,9)	RR: 4,30 [1,24; 14,95] p = 0,0219	Zusatznutzen/Schaden nicht belegt
PT Reaktion an der Injektionsstelle	0/355 (0,0)	10/352 (2,8)	RR: 0,05 [0,00; 0,80] p = 0,0347	
PT Schlaflosigkeit	11/355 (3,1)	1/352 (0,3)	RR: 10,91 [1,42; 84,03] p = 0,0218	
<p>a: Betrachtung im Rahmen der UE b: Anzahl Patienten in der Analyse</p> <p>Für binäre Endpunkte werden die Anzahl der Patienten in der Analyse sowie die Anzahl und der Anteil der Patienten mit Ereignis pro Behandlungsarm dargestellt. Der Effektschätzer für binäre Endpunkte ist das RR. Für kontinuierliche Endpunkte wird die Anzahl der Patienten dargestellt, die in die Analyse eingehen. Der Effektschätzer für kontinuierliche Endpunkte ist die MWD sowie Hedges' g.</p> <p>Bei den Ergebnissen der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität stellt ein RR > 1 einen Vorteil von Upadacitinib dar. Bei den Ergebnissen des SAPS, zur Morgensteifigkeit sowie des PtGADA stellen MWD und Hedges' g < 0 einen Vorteil von Upadacitinib dar; bei der EQ-5D-VAS stellen MWD und Hedges' g > 0 einen Vorteil von Upadacitinib dar. Bei den Ergebnissen zur Verträglichkeit stellt ein RR < 1 einen Vorteil von Upadacitinib dar.</p> <p>BASDAI: Bath ankylosing spondylitis disease activity index; DAPSA: disease activity in psoriatic arthritis; EQ-5D: EuroQoL-5 dimensions; HAQ-DI: health assessment questionnaire – disability index; KI: Konfidenzintervall; LDA: niedrige Krankheitsaktivität; LEI: Leeds enthesitis index; MCS: mental health component summary score; MDA: minimal disease activity; MWD: Mittelwertdifferenz; NA: nicht anwendbar; PASDAS: psoriatic arthritis disease activity score; PCS: physical health component summary score; PT: preferred term; PtGADA: patientenberichtete globale Krankheitsaktivität; RR: relatives Risiko; SAPS: self-assessment of psoriasis symptoms; SF-36: short form – 36; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SUESI: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; VAS: visuelle Analogskala</p>				

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

Für Population B (bDMARD-erfahrene Patienten) wurde anhand von Fragestellung 2 keine Evidenz für einen direkten Vergleich zur ZVT identifiziert. Ein Zusatznutzen kann formal nicht belegt werden. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit wird anhand der multizentrischen placebokontrollierten Phase-III-Studie SELECT-PsA 2 (M15-554) ergänzend dargestellt. Es wurden patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit erhoben.

In der pivotalen Zulassungsstudie SELECT-PsA 2 konnte eine konsistente Wirksamkeit und Verträglichkeit sowie positive Effekte auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität in dieser schwer therapierbaren Patientenpopulation gezeigt werden. In den Wirksamkeitsendpunkten Erreichen einer MDA, vollständiges Abklingen einer Enthesitis und Daktylitis, Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit, Schmerzreduktion, Reduktion der Fatigue und Verbesserung der Hautsymptomatik sind deutliche Vorteile einer Upadacitinib-Behandlung gegenüber Placebo bei bDMARD-erfahrenen PsA-Patienten nachweisbar. Dies lässt auf eine stringente Kontrolle der Krankheitsaktivität sowie eine Verbesserung über alle PsA-relevanten Krankheitsdomänen schließen und trägt gemäß European League Against Rheumatism (EULAR)-Empfehlungen zum Erreichen des übergeordneten Therapieziels der langfristigen Verbesserung und der Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten bei. Über das gesamte bisher ausgewertete Studienprogramm zeigt Upadacitinib über verschiedene Patientenpopulationen hinweg konsistent gute Ansprechraten und weist dabei ein konstantes Sicherheitsprofil ohne unerwartete Nebenwirkungen auf.

Ankylosierende Spondylitis (Anwendungsgebiet B)

Population A (Fragestellung 1): Erwachsene Patienten mit aktiver AS, die auf eine vorangegangene konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben (bDMARD-naive Patienten)

Für Population A (bDMARD-naive Patienten) wurde anhand von Fragestellung 1 keine Evidenz für einen direkten Vergleich identifiziert. Ein Zusatznutzen kann formal nicht belegt werden. Die Wirksamkeit und Sicherheit einer Upadacitinib Behandlung wird anhand der multizentrischen, placebokontrollierten Phase-II/III Studie SELECT-AXIS 1 (M16-098) ergänzend dargestellt. Es wurden patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Morbidität (Krankheitsaktivität, Schmerz, Funktion und Entzündung), gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit erhoben.

In der SELECT-AXIS 1 konnten in den Wirksamkeitsendpunkten zur Krankheitsaktivität, zu Schmerzen/Rückenschmerzen, zur körperlichen Funktionsfähigkeit und zur Entzündung deutliche Vorteile einer Upadacitinib-Behandlung gegenüber Placebo bei bDMARD-naiven AS-Patienten gezeigt werden. Dies lässt auf eine stringente Kontrolle der Krankheitsaktivität sowie eine schnelle Schmerzreduktion bei vielen Patienten schließen und trägt zum Erreichen des primären Therapieziels der deutschen S3-Leitlinie, der langfristigen Verbesserung und Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten bei. Das Auftreten unerwünschter Ereignisse war bei Upadacitinib und Placebo ähnlich. Im Vergleich zur bereits zugelassenen Indikation, der rheumatoiden Arthritis (RA), wurden keine unerwarteten UE detektiert und das Gesamtsicherheitsprofil von Upadacitinib ist über die drei zugelassenen Indikationen RA, PsA und AS konsistent und gut charakterisiert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Population B (Fragestellung 2): Erwachsene Patienten mit aktiver AS, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen haben (bDMARD-erfahrene Patienten)

Für Population B (bDMARD-erfahrene Patienten) wurde anhand von Fragestellung 2 keine Evidenz für einen direkten Vergleich gegenüber der ZVT identifiziert.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Population A (Fragestellung 1):	
	erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-naive Patienten)	ja, beträchtlich (Hinweis)
	Population B (Fragestellung 2):	
erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-erfahrene Patienten)	nein	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Population A (Fragestellung 1):	
	erwachsene Patienten mit aktiver AS, die auf eine vorangegangene konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben (bDMARD-naive Patienten)	nein
	Population B (Fragestellung 2):	
	erwachsene Patienten mit aktiver AS, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen haben (bDMARD-erfahrene Patienten)	nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung b: Angabe „ja“ oder „nein“ AS: ankylosierende Spondylitis; bDMARD: biologisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; PsA: Psoriasis-Arthritis		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Psoriasis-Arthritis (Anwendungsgebiet A)

Population A (Fragestellung 1): Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-naive Patienten)

In der vorliegenden Studie SELECT-PsA 1 (M15-572) erfolgt für die Nutzenbewertung eine Einschränkung auf die zulassungskonforme Population gemäß Fachinformation (Upadacitinib 15 mg in Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX)). Diese Population wird zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die Intervention im Vergleichsarm entspricht der vom G-BA festgelegten ZVT Adalimumab. Somit erfolgt ein direkter Vergleich von

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Upadacitinib 15 mg gegenüber Adalimumab. Hierfür liegen Daten zum Analysezeitpunkt zu Woche 56 vor.

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Upadacitinib wurden die Kategorien Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit berücksichtigt. Fehlende Werte zum herangezogenen Analysezeitpunkt werden für die Endpunkte zur Wirksamkeit mittels geeigneter Methoden ersetzt. Da die Verwendung einer Ersetzungsstrategie Unsicherheit birgt, wurden Sensitivitätsanalysen mit einer weiteren Ersetzungsstrategie durchgeführt. Bei konsistenten Ergebnissen der Haupt- und Sensitivitätsanalyse wird für die vorliegende Fragestellung 1 hinsichtlich der Endpunkte zur Wirksamkeit ein **Hinweis** für die Aussagekraft der Nachweise zum Zusatznutzen beansprucht. Falls das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse nicht statistisch signifikant ist, wird ein **Anhaltspunkt** für die Aussagesicherheit der Ergebnisse beansprucht.

Tabelle 1-7 berichtet die Ergebnisse und den daraus abgeleiteten Zusatznutzen aus der Studie SELECT-PsA 1 für bDMARD-naive PsA-Patienten (Population A).

Morbidität

Krankheitsaktivität

Die meisten Patienten der Studie SELECT PsA 1 hatten zu Beginn der Studie eine hohe Krankheitsaktivität, die Endpunkte MDA, DAPSA $\leq 3,3$ und PASDAS $< 3,2$ sind der Kategorie schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen zuzuordnen.

Die Ergebnisse zur Krankheitsaktivität gemäß MDA und PASDAS $< 3,2$ zu Woche 56 stellen im Sinne von § 5 Satz 7 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) eine Verringerung schwerwiegender (bzw. schwerer) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und somit eine für die Patienten bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens einer Upadacitinib-Behandlung gegenüber einer Adalimumab-Behandlung dar. Dies rechtfertigt jeweils die Ableitung eines **Hinweises** auf einen **geringen Zusatznutzen** in diesen Endpunkten.

Die Ergebnisse zur Krankheitsaktivität gemäß DAPSA $\leq 3,3$ zu Woche 56 stellen im Sinne von § 5 Satz 7 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) eine Verringerung schwerwiegender (bzw. schwerer) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und somit eine für die Patienten bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens einer Upadacitinib-Behandlung gegenüber einer Adalimumab-Behandlung dar. Dies rechtfertigt die Ableitung eines **Hinweises** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** in diesem Endpunkt.

Enthesitis

Viele Patienten hatten zu Beginn der Studie eine bestehende Enthesitis mit einem LEI > 0 . Das vollständige Abklingen der Enthesitis ist für die Patienten von erheblicher Bedeutung. Daher ist der Endpunkt vollständiges Abklingen der Enthesitis (LEI = 0) der Kategorie schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen zuzuordnen. Die Ergebnisse zum

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt vollständiges Abklingen der Enthesitis (LEI = 0) zu Woche 56 stellen im Sinne von § 5 Satz 7 der AM-NutzenV eine Verringerung schwerwiegender (bzw. schwerer) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und somit eine für die Patienten bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens einer Upadacitinib-Behandlung gegenüber einer Adalimumab-Behandlung dar. Dies rechtfertigt die Ableitung eines **Anhaltspunktes** auf einen **geringen Zusatznutzen** in diesem Endpunkt.

Hautsymptomatik

Die Ergebnisse zum SAPS zeigen eine statistisch signifikante Verbesserung unter einer Upadacitinib-Behandlung gegenüber Adalimumab zu Woche 56. Auch wenn die klinische Relevanz zunächst über Hedges' g nicht nachgewiesen wurde, lässt sich aus dem statistisch signifikanten Ergebnis ein relevanter Effekt zugunsten von Upadacitinib, im Sinne von § 5 Satz 7 der AM-NutzenV, ableiten. Daher wird für den Endpunkt ein **Hinweis** auf einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** abgeleitet.

Axiale Beteiligung

Die Patienten der Studie SELECT-PsA 1 mit axialer Beteiligung zu Baseline hatten einen BASDAI von ca. 6 im Median und damit eine hohe Krankheitsaktivität zu Beginn der Studie. Eine Verbesserung um 50 % führt zu einem absoluten BASDAI von ca. 3 Punkten, was einer niedrigen Krankheitsaktivität bei der axialen Manifestation entspricht (BASDAI < 4). Der Endpunkt Verbesserung des BASDAI um ≥ 50 % ist der Kategorie schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen zuzuordnen. Die Ergebnisse zum Endpunkt Verbesserung des BASDAI um ≥ 50 % zu Woche 56 stellen im Sinne von § 5 Satz 7 der AM-NutzenV eine Verringerung schwerwiegender (bzw. schwerer) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und somit eine für die Patienten bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens einer Upadacitinib-Behandlung gegenüber einer Adalimumab-Behandlung dar. Dies rechtfertigt die Ableitung eines **Hinweises** auf einen **geringen Zusatznutzen** in diesem Endpunkt.

Körperlicher Funktionsstatus

Die Ergebnisse zur Verbesserung des körperlichen Funktionsstatus gemäß einer Verbesserung des HAQ-DI von mindestens 0,35 Punkten zu Woche 56 stellen im Sinne von § 5 Satz 7 der AM-NutzenV eine Verringerung schwerwiegender (bzw. schwerer) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und somit eine für die Patienten bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens einer Upadacitinib-Behandlung gegenüber einer Adalimumab-Behandlung dar. Dies rechtfertigt die Ableitung eines **Hinweises** auf einen **geringen Zusatznutzen** in diesem Endpunkt.

Morgensteifigkeit

Die Ergebnisse zur Morgensteifigkeit (gemessen anhand der BASDAI-Items 5 und 6 in den Kategorien Morgensteifigkeit gesamt, Schwere der Morgensteifigkeit und Dauer der Morgensteifigkeit) zeigen eine statistisch signifikante Verbesserung unter einer Upadacitinib-Behandlung gegenüber Adalimumab zu Woche 56. Auch wenn die klinische Relevanz zunächst über Hedges' g nicht direkt nachgewiesen wurde, lässt sich aus dem statistisch signifikanten

Ergebnis ein relevanter Effekt zugunsten von Upadacitinib, im Sinne von § 5 Satz 7 der AM-NutzenV, ableiten. Daher wird für den Endpunkt ein **Hinweis** auf einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** abgeleitet.

Patientenberichtete globale Krankheitsaktivität

Die Ergebnisse zum PtGADA zeigen eine statistisch signifikante Verbesserung unter einer Upadacitinib-Behandlung gegenüber Adalimumab zu Woche 56. Auch wenn die klinische Relevanz zunächst über Hedges' g nicht direkt nachgewiesen wurde, lässt sich aus dem statistisch signifikanten Ergebnis ein relevanter Effekt zugunsten von Upadacitinib, im Sinne von § 5 Satz 7 der AM-NutzenV, ableiten. Daher wird für den Endpunkt ein **Anhaltspunkt** für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** abgeleitet.

Allgemeiner Gesundheitszustand

Die Ergebnisse zum allgemeinen Gesundheitszustand (gemessen anhand der EQ-5D VAS) zeigen eine statistisch signifikante Verbesserung unter einer Upadacitinib-Behandlung gegenüber Adalimumab zu Woche 56. Auch wenn die klinische Relevanz zunächst über Hedges' g nicht nachgewiesen wurde, lässt sich aus dem statistisch signifikanten Ergebnis ein relevanter Effekt zugunsten von Upadacitinib, im Sinne von § 5 Satz 7 der AM-NutzenV, ableiten. Daher wird für den Endpunkt ein **Anhaltspunkt** für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** abgeleitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Ergebnisse zum Endpunkt Verbesserung des SF-36 (PCS/MCS) ≥ 5 zu Woche 56 stellen im Sinne von § 5 Satz 7 der AM-NutzenV eine spürbare Linderung der Erkrankung dar. Es handelt sich somit um eine für die Patienten bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens einer Upadacitinib-Behandlung gegenüber einer Adalimumab-Behandlung. Dies rechtfertigt die Ableitung eines **Hinweises** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** auf Basis des SF-36 (PCS/MCS) ≥ 5 in diesem Endpunkt.

Verträglichkeit

Es zeigt sich weder in einer der Hauptkategorien der UE noch bei den schweren UE nach SOC und PT bzw. SUE ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Upadacitinib und der Behandlung mit Adalimumab. Lediglich bei einzelnen häufigen, jedoch nicht schweren und nicht schwerwiegenden UE zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, die sowohl zum Vorteil als auch zum Nachteil von Upadacitinib sind. Im Sinne von § 5 Absatz 7 AM-NutzenV kann aufgrund dieser Ergebnisse weder ein Vor- noch ein Nachteil für die Kategorie Verträglichkeit festgestellt werden.

Schlussfolgerung zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Zusammenfassend zeigen sich unter Upadacitinib statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile in zahlreichen patientenrelevanten Endpunkten gegenüber dem Therapiestandard Adalimumab. Unter der Behandlung mit Upadacitinib erreichen signifikant mehr Patienten die patientenrelevanten Haupttherapieziele Remission oder minimale bzw. niedrige

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Krankheitsaktivität und Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als unter Adalimumab. Mit einer Upadacitinib-Therapie wird eine umfassende Kontrolle der Krankheitsaktivität gemessen mittels MDA, $DAPSA \leq 3,3$ und $PASDAS < 3,2$ erreicht. Dies zeigt sich anhand der statistisch signifikant und klinisch relevant höheren Ansprechraten in den verschiedenen Krankheitsdomänen, wie der axialen Manifestation, der Enthesitis, der Haut, dem körperlichen Funktionsstatus, der Morgensteifigkeit, in der patientenberichteten globalen Krankheitsaktivität und dem allgemeinen Gesundheitszustand. Zudem konnte eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowohl in der physischen als auch in der mentalen Komponente des SF-36 (Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 (PCS/MCS) ≥ 5) beobachtet werden. Das Verträglichkeitsprofil von Upadacitinib ist vergleichbar mit dem von Adalimumab und entspricht dem bekannten und konsistenten Sicherheitsprofil von Upadacitinib in der rheumatoiden Arthritis. Es zeigen sich vereinzelt positive und negative Effekte auf SOC/PT-Ebene bei den häufigen UE jeglichen Schweregrads, die im Wesentlichen der Kategorie nicht schwere UE zugeordnet sind. Die Unterschiede in diesen einzelnen UE werden daher insgesamt als nicht mehr als geringfügig und damit als nicht fazitrelevant eingestuft. Upadacitinib ist daher wegen seines guten Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofils eine Bereicherung für die Therapielandschaft in Deutschland.

In der Gesamtschau zeigt sich für eine Upadacitinib-Therapie bei bDMARD-naiven Patienten (Fragestellung 1) aufgrund der Vielzahl und ausschließlich positiven Effekten im Vergleich zu Adalimumab zum Analysezeitpunkt 56 Wochen ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen**.

Tabelle 1-9: Zusammenfassung der positiven und negativen Effekte von Upadacitinib gegenüber Adalimumab aus der Studie SELECT-PsA 1

Positive Effekte (statistisch signifikante Effekte)	Negative Effekte (statistisch signifikante Effekte)
<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit MDA (Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen) • Anteil der Patienten mit $DAPSA \leq 3,3$ (Remission) (Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen) • Anteil der Patienten mit $PASDAS < 3,2$ (niedrige Krankheitsaktivität) (Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen) • Anteil der Patienten mit vollständigem Abklingen der Enthesitis (LEI = 0) (Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen) • Hautsymptomatik (SAPS) (Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen) 	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Positive Effekte (statistisch signifikante Effekte)	Negative Effekte (statistisch signifikante Effekte)
<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des BASDAI um $\geq 50\%$ (Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen) • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des HAQ-DI $\geq 0,35$ (Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen) • Morgensteifigkeit (gesamt, Schwere sowie Dauer) (Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen) • patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (PtGADA) (Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen) • allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen) • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 (PCS/MCS) ≥ 5 (Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen) 	
<p>Im Rahmen der Analyse zu unerwünschten Ereignissen zeigten sich vereinzelt Effekte bei häufigen UE nach SOC und PT (Grippe, Reaktion an der Injektionsstelle und Schlaflosigkeit) unabhängig vom Schweregrad, die sowohl zum Vorteil als auch zum Nachteil für Upadacitinib sind. Im Sinne von § 5 Absatz 7 AM-NutzenV kann aufgrund dieser Ergebnisse insgesamt weder ein Vor- noch ein Nachteil für die Kategorie Verträglichkeit festgestellt werden.</p>	
<p>AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; BASDAI: Bath ankylosing spondylitis disease activity index; DAPSA: disease activity in psoriatic arthritis; EQ-5D: EuroQoL-5 dimensions; HAQ-DI: health assessment questionnaire – disability index; LEI: Leeds enthesitis index; MCS: mental health component summary score; MDA: minimal disease activity; PASDAS: psoriatic arthritis disease activity score; PCS: physical health component summary score; PT: preferred term; PtGADA: patientenberichtete globale Krankheitsaktivität; SAPS: self-assessment of psoriasis symptoms; SF-36: short form – 36; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>	

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

Es wurde keine direktvergleichende Studie identifiziert, die zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden kann. Es liegen zudem keine Studien zu Upadacitinib vor, die für einen adjustierten oder historischen indirekten Vergleich zur ZVT geeignet sind. Für Population B wird somit kein Zusatznutzen beansprucht.

Ankylosierende Spondylitis (Anwendungsgebiet B)

Es wurde für **Population A** (erwachsene Patienten mit aktiver AS, die auf eine vorangegangene konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben (bDMARD-naive Patienten)) und **Population B** (erwachsene Patienten mit aktiver AS, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen haben (bDMARD-erfahrene Patienten)) keine direktvergleichende Studie identifiziert, die zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden kann. Es liegen zudem keine Studien zu Upadacitinib vor, die für einen adjustierten oder historischen indirekten Vergleich zur ZVT geeignet sind. Ein Zusatznutzen wird nicht beansprucht.

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

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

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

Psoriasis-Arthritis (Anwendungsgebiet A)

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. 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.

Ankylosierende Spondylitis (Anwendungsgebiet B)

Die Zielpopulation für die Behandlung mit Upadacitinib sind erwachsene Patienten mit aktiver AS, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben. Entsprechend handelt es sich um Patienten, die trotz einer vorangegangenen Behandlung das Therapieziel 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 AS, die auf eine vorangegangene konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben (bDMARD-naive Patienten)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- **Population B:** Erwachsene Patienten mit aktiver AS, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen haben (bDMARD-erfahrene Patienten).

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

Psoriasis-Arthritis (Anwendungsgebiet A)

Die PsA ist eine heterogene, multifaktorielle Erkrankung, die mit verschiedensten klinischen Manifestationen (Symptome in den Gelenken (Arthritis), der Wirbelsäule oder den Sehnen/Sehnenansätzen sowie der Haut und den Nägeln) eine Herausforderung für eine frühzeitige Diagnosestellung und adäquate Behandlung darstellt. Ein frühzeitiger Therapiebeginn ist essenziell, um eine irreversible Gelenkdestruktion und eine damit einhergehende Verminderung der Funktionsfähigkeit zu verhindern. Unbehandelt oder unzureichend behandelt kann die PsA in einer erheblichen gesundheitlichen Belastung der Patienten resultieren, was sich in ausgeprägten physischen, aber auch psychischen Einschränkungen kombiniert mit einer verminderten Lebensqualität äußert. Da eine Remission im klinischen Alltag nicht immer erreichbar ist, stellt das Erreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität ein adäquates alternatives Therapieziel dar.

Für viele Patienten mit PsA sind trotz verfügbarer Therapieoptionen in Form von csDMARDs, bDMARDs und zielgerichteten synthetischen DMARDs (targeted synthetic DMARDs, tsDMARDs) die Therapieziele einer niedrigen Krankheitsaktivität und besonders einer anhaltenden Remission nach wie vor nicht zu erreichen. Entsprechend besteht weiterhin ein großer Bedarf an neuen Therapieoptionen. Upadacitinib ist daher wegen seines guten Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofils eine Bereicherung für die 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. minimale oder niedrige Krankheitsaktivität.

Ankylosierende Spondylitis (Anwendungsgebiet B)

Das Krankheitsbild der AS ist sehr heterogen und erstreckt sich über verschiedene klinische Domänen (axiale bzw. periphere Spondyloarthritis, Enthesitis, Daktylitis und extraartikuläre Manifestationen). Besonders betroffen sind die Knochen und Gelenke der unteren Wirbelsäule wie auch die Verbindung zum Becken (Iliosakralgelenk) sowie benachbarte Weichteile. Patienten mit AS leiden unter chronischen Schmerzen und Bewegungseinschränkungen des

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Achsenskeletts. Unbehandelt oder unzureichend behandelt kann die AS aufgrund von zunehmenden irreversiblen Schäden und einer einhergehenden Verminderung der Funktionsfähigkeit zu einer erheblichen physischen und psychischen Belastung und Beeinträchtigung der Patienten führen. Bei der Behandlung der AS stehen die Reduktion der Krankheitsaktivität und das Erreichen einer klinischen Remission an zentraler Stelle.

Für viele Patienten mit AS sind trotz verfügbarer Therapieoptionen in Form von nicht steroidal Antirheumatika (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) und bDMARDs (Tumornekrosefaktor (TNF)- und Interleukin (IL)-17-Inhibitoren) 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 auch aufgrund des neuen Wirkmechanismus eine Bereicherung der Therapielandschaft und zeigt dabei konsistent gute Ansprechraten und ein konstantes Sicherheitsprofil ohne unerwartete Nebenwirkungen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	Population A: 20.638 Population B: 9.272
B	erwachsene Patienten mit aktiver AS, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben	Population A: 10.683 Population B: 6.105
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung AS: ankylosierende Spondylitis; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PsA: Psoriasis-Arthritis		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	Population A: erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-naive Patienten)	beträchtlich (Hinweis)	20.638
		Population B: erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-erfahrene Patienten)	es wird kein Zusatznutzen beansprucht	9.272
B	erwachsene Patienten mit aktiver AS, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben	Population A: erwachsene Patienten mit aktiver AS, die auf eine vorangegangene konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben (bDMARD-naive Patienten)	es wird kein Zusatznutzen beansprucht	10.683
		Population B: erwachsene Patienten mit aktiver AS, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen haben (bDMARD-erfahrene Patienten)	es wird kein Zusatznutzen beansprucht	6.105
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. AS: ankylosierende Spondylitis; bDMARD: biologisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PsA: Psoriasis-Arthritis				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	Monotherapie: 15.402,68 € Kombinationstherapie ^c : 15.456,27 €– 15.591,25 €
B	erwachsene Patienten mit aktiver AS, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben	15.402,68 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung
b: Stand Lauer-Taxe: 15. November 2020. Stand EBM: 01. Oktober 2020
c: in Kombination mit MTX p.o.
AS: ankylosierende Spondylitis; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; MTX: Methotrexat; p.o.: peroral; PsA: Psoriasis-Arthritis

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/ Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	Adalimumab (Monotherapie)	Population A/B	11.382,95 €
		Adalimumab (Kombinations-therapie) ^c	Population A/B	11.436,54 €– 12.829,55 €
		Certolizumab Pegol (Monotherapie)	Population A/B	19.459,29 €
		Certolizumab Pegol (Kombinations-therapie) ^c	Population A/B	19.512,88 €– 20.905,89 €
		Etanercept (Monotherapie)	Population A/B	18.081,00 €
		Etanercept (Kombinations-therapie) ^c	Population A/B	18.134,59 €– 19.527,60 €
		Golimumab (Monotherapie)	Population A/B	20.594,68 € ^d 24.028,20 €
		Golimumab (Kombinations-therapie) ^c	Population A/B	20.648,27 €– 22.041,28 € ^d 24.081,79 €– 25.474,80 €
		Infliximab ^f (Monotherapie)	Population A/B	23.061,75 €
		Infliximab ^f (Kombinations-therapie) ^c	Population A/B	23.115,34 €– 24.508,35 €
		Ixekizumab (Monotherapie)	Population A/B	17.630,99 €
		Ixekizumab (Kombinations-therapie) ^c	Population A/B	17.790,98 €– 19.183,99 €
		Secukinumab (Monotherapie)	Population B	20.165,20 €
		Secukinumab (Kombinations-therapie) ^c	Population B	20.325,19 €– 21.718,20 €
		Ustekinumab (Monotherapie)	Population B	20.830,36 €
		Ustekinumab (Kombinations-therapie) ^c	Population B	20.990,35 €– 22.383,36 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/ Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	erwachsene Patienten mit aktiver AS, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben	Adalimumab	Population A/B	11.382,95 €
		Certolizumab Pegol	Population A/B	19.459,29 €
		Etanercept	Population A/B	18.081,00 €
		Golimumab	Population A/B	20.594,68 € ^d 24.028,20 €
		Infliximab ^f	Population A/B	18.641,06 €– 24.889,26 €
		Secukinumab	Population A/B	10.082,60 € 20.165,20 € ^h
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung</p> <p>b: Stand Lauer-Taxe: 15. November 2020. Stand EBM: 01. Oktober 2020</p> <p>c: in Kombination mit MTX p.o. (Untergrenze) oder in Kombination mit MTX s.c. (Obergrenze)</p> <p>d: bei Gabe von 50 mg Golimumab monatlich</p> <p>e: bei Gabe von 100 mg Golimumab monatlich</p> <p>f: Infliximab kann als Erhaltungstherapie auch s.c. angewendet werden. Die Darstellung in der Kostenberechnung beschränkt sich auf die festbetragsgeregelte intravenöse Infusionstherapie.</p> <p>g: bei Gabe von 150 mg Secukinumab monatlich</p> <p>h: bei Gabe von 300 mg Secukinumab monatlich</p> <p>AS: ankylosierende Spondylitis; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; MTX: Methotrexat; p.o.: peroral; PsA: Psoriasis-Arthritis; s.c.: subkutan</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

Die Behandlung mit Upadacitinib sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung 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 3-14) beschriebenen Laborwertabweichungen entsprechend normalisiert sind.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 3-14: Überwachung der Laborparameter

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

Besondere Patientengruppen*Ältere Patienten*

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

Niereninsuffizienz

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

Leberinsuffizienz

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

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

Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der FI)

- 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

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

Da Infektionen bei Patienten ab einem Alter von 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

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

Schwangerschaft

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

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

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

Stillzeit

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

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

Upadacitinib sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

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

Fertilität

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

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

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

Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der FI)

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