# Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018/16.08.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Upadacitinib* (RINVOQ®)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

# Modul 3 B

Zur Behandlung der aktiven ankylosierenden Spondylitis (AS) bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.

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

# Inhaltsverzeichnis

		Seite
Inhaltsve	rzeichnis	1
Tabellenv	erzeichnis	2
Abbildun	gsverzeichnis	3
	ngsverzeichnis	
	lul 3 – allgemeine Informationen	
	estimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	
	Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	
3.1.2	Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.3	$\mathcal{C}$	
	Referenzliste für Abschnitt 3.1	
3.2 A	nzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	
3.2.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	13
3.2.2	Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	28
3.2.3	Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	36
3.2.4	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	40
3.2.5	Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem	
	Zusatznutzen	
3.2.6	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	44
3.2.7	Referenzliste für Abschnitt 3.2	45
3.3 K	osten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	
3.3.1	Angaben zur Behandlungsdauer	54
3.3.2	Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die	
	zweckmäßige Vergleichstherapie	60
3.3.3	Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßig	gen
	Vergleichstherapie	62
3.3.4	Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	64
3.3.5	Angaben zu Jahrestherapiekosten	70
3.3.6	Angaben zu Versorgungsanteilen	72
3.3.7	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	72
3.3.8	Referenzliste für Abschnitt 3.3	73
3.4 A	nforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	75
3.4.1	Anforderungen aus der Fachinformation	75
3.4.2	Bedingungen für das Inverkehrbringen	83
3.4.3	Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsa	tz
	des Arzneimittels	84
3.4.4	Informationen zum Risk-Management-Plan	
3.4.5	Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	
3.4.6		
3.4.7	Referenzliste für Abschnitt 3.4	
3.5 A	ngaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen	
	ewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b	
	atz 5 SGB V	101
	Referenzliste für Abschnitt 3.5	

# **Tabellenverzeichnis**

Sei	te
Tabelle 3-1: Prävalenz der extraartikulären Manifestationen und Komorbiditäten	19
Tabelle 3-2: Klinische Merkmale unterschiedlicher Spondyloarthritiden2	23
Tabelle 3-3: Modifizierte New-York-Kriterien für die ankylosierende Spondylitis	24
Tabelle 3-4: ICD-10-GM	26
Tabelle 3-5: Übersicht der SELECT-AXIS-Studien	34
Tabelle 3-6: Prävalenzraten und Patientenzahlen der axSpA in Deutschland aus der GKV Routinedatenanalyse stratifiziert nach Altersklassen und Geschlecht	38
Tabelle 3-7: 5-Jahresprognose für die 1-Jahresprävalenz der axSpA und der AS in der deutschen Gesamtbevölkerung	39
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	40
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	14
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	58
Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	52
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige	- 1
Vergleichstherapie)	
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	<b>)</b> /
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) 6	58
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	71
Tabelle 3-18: Überwachung der Laborparameter	76
Tabelle 3-19: Identifizierte und potentielle Risiken bei der Anwendung von Upadacitinib und entsprechende Maßnahmen zur Risikominimierung	38
Tabelle 3-20: Übersicht zu laufenden oder geplanten Studien, um die identifizierten Risiken weiter zu minimieren	94
Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	01

# Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Übersicht der SpA-Formen	13
Abbildung 2: Unterschiedliche klinische Manifestationen der AS und die involvierten Zytokine	16
Abbildung 3: Übersicht zur zytokinvermittelten Signaltransduktion durch den JAK-STAT-Signalweg	18
Abbildung 4: ASAS-Klassifikationskriterien für die axSpA	25
Abbildung 5: Treat-to-target-Konzept in der SpA	29
Abbildung 6: ASAS-Empfehlungen zur Anwendung von bDMARDs bei Patienten mit axSpA	31
Abbildung 7: ASAS-Empfehlungen zur Überprüfung der bDMARD-Therapie	32
Abbildung 8: Herleitung der Prävalenz der axSpA und der AS in Deutschland	37
Abbildung 9: Ableitung der Anzahl der Patienten bzw. der GKV-Patienten in den Populationen A und B und der Zielpopulation	42

# Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung		
ACR	American College of Rheumatology		
ALC	abolute Lymphozytenzahl (absolute lymphocyte count)		
ANC	absolute Neutrophilenzahl (absolute neutrophil count)		
AP	alkalische Phosphatase		
AS	ankylosierende Spondylitis		
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis international Society		
ASDAS	ankylosing spondylitis disease activity score		
axSpA	axiale Spondyloarthritis		
BASDAI	Bath ankylosing spondylitis disease activity index		
BASFI	Bath ankylosing spondylitis functional index		
BASMI	Bath ankylosing spondylitis metrology index		
BCG	Bacillus Calmette-Guérin		
bDMARD	biologisches DMARD (biological DMARD)		
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit		
CDAI	clinical disease activity index		
CED	chronisch entzündliche Darmerkrankung		
CFP-10	culture filtrate protein 10		
CRP	C-reaktives Protein		
csDMARD	konventionelles synthetisches DMARD (conventional synthetic DMARD)		
DAPSA	disease activity in psoriatic arthritis		
DMARD	krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (disease-modifying anti-rheumatic drug)		
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)		
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)		
EPAR	European Public Assessment Report		
EPO	Erythropoetin		

Abkürzung	Bedeutung		
ERAP-1	endoplasmic reticulum aminopeptidase 1		
ESAT-6	early secreted antigenic target of 6 kDa		
ESR	Erythrozytensedimentationsrate		
EU	Europäische Union		
EULAR	European League Against Rheumatism		
FI	Fachinformation		
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss		
GI-Perforation	Perforation des Gastrointestinaltrakts		
GKV	gesetzliche Krankenversicherung		
GM-CSF	Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (granulocyte macrophage colony-stimulating factor)		
GOP	Gebührenordnungsposition		
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase		
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase		
GT	Glutamyl-Transferase		
Hb	Hämoglobin		
НВс	hepatitis-B-core		
HBs	hepatitis-B-surface		
HBV	Hepatitis-B-Virus		
HDL	high density lipoprotein		
HLA	humanes Leukozyten-Antigen		
ICD-10-GM	Internationale Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme mit den deutschen Modifikationen (International Classification of Diseases – German Modification)		
IFN	Interferon		
IL	Interleukin		
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen		
IU	International Unit		
i.v.	intravenös		
JAK	Januskinase		
k. A.	keine Angabe		
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung		
KI	Konfidenzintervall		

Abkürzung	Bedeutung		
LDA	niedrige Krankheitsaktivität (low disease activity)		
LDL	low-density lipoprotein		
LE	Lungenembolie		
MACE	major adverse cardiovascular events		
MASES	Maastricht ankylosing spondylitis enthesitis score		
MDA	minimal disease activity		
МНС	Haupthistokompatibilitätskomplex (major histocompatibility complex)		
MRI	Magnetresonanztomografie (magnetic resonance imaging)		
MRT	Magnetresonanztomografie		
MTX	Methotrexat		
NK-Zellen	natürliche Killerzellen		
NMSC	nicht melanomer Hautkrebs		
nr-axSpA	nicht röntgenologische axiale Spondyloarthritis		
NSAR	nicht steroidales Antirheumatikum		
NSAID	nicht steroidales Antirheumatikum (non-steroidal anti-inflammatory drug)		
p.o.	peroral		
PR	partielle Remission		
PsA	Psoriasis-Arthritis		
PSUR	regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht (periodic safety update report)		
PZN	Pharmazentralnummer		
QD	einmal täglich (quaque die)		
RA	rheumatoide Arthritis		
s.c.	subkutan (subcutaneous)		
SDAI	simplified disease activity index		
SGB	Sozialgesetzbuch		
SpA	Spondyloarthritis		
STAT	signal transducers and activators of transcription		

Abkürzung	Bedeutung
ТВ	Tuberkulose
TNF	Tumornekrosefaktor
TPO	Thrombopoetin
TVT	tiefe Venenthrombose
TYK	Tyrosinkinase
VAS	visuelle Analogskala
VTE	venöse thromboembolische Ereignisse
ZVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

#### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

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

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

#### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

- 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
- 2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
- 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
- 4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

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

#### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Upadacitinib wird angewendet zur Behandlung der aktiven ankylosierenden Spondylitis bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben (1).

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

- **Population A:** Erwachsene Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (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:** Erwachsene Patienten mit aktiver AS, die auf eine vorangegangene Therapie mit biologischen Antirheumatika (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)

#### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Das vorläufige Anwendungsgebiet für Upadacitinib in der Indikation AS lautete 2018:

"Erwachsene mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt".

Auf dieser Basis wurde die ZVT in einem Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (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 (2, 3).

• "Erwachsene Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf die konventionelle Therapie nicht ausreichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt:

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Upadacitinib:

 TNF-α-Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab oder Certolizumab Pegol) oder ein IL17-Inhibitor (Secukinumab)

• Erwachsene Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die ungenügend auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt:

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Upadacitinib:

o der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes
 Antirheumatikum: TNF-α-Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder IL17-Inhibitor (Secukinumab)"

Mit Einreichung der Indikationserweiterung bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) wurde das Anwendungsgebiet geringfügig angepasst, wodurch der Zusatz "oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt" weggefallen ist. Diese Änderung hat jedoch keine Auswirkungen auf die vom G-BA vergebene ZVT. Der Festlegung der ZVT durch den G-BA wird daher gefolgt, es wird jedoch in den beiden Teilpopulationen jeweils auf den Zusatz "oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt" verzichtet.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema "zweckmäßige Vergleichstherapie" nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

#### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die verwendeten Informationen wurden der Fachinformation zu Upadacitinib, der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch beim G-BA sowie dem Schreiben des G-BA zur Aktualisierung der ZVT entnommen.

#### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

- 1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation RINVOQ® 15 mg Retardtabletten (Upadacitinib). Stand: Januar 2021.
- 2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beratungsanforderung 2018-B-186. Upadacitinib zur Behandlung der röntgenologischen axialen Spondyloarthritis (r-axSpA). 2020.
- 3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2018-B-186. 2018.

#### 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

#### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Die AS ist eine chronische, entzündliche, rheumatische Erkrankung und gehört zur Gruppe der seronegativen Spondyloarthritiden (SpA) (1). Die SpA werden in axiale und periphere SpA unterteilt, entsprechend der anatomischen Lokalisation der wichtigsten Manifestation der Erkrankung (2, 3). Zur Gruppe der axialen SpA (axSpA) wird neben der nicht röntgenologischen axialen Spondyloarthritis (nr-axSpA) die röntgenologische axiale Spondyloarthritis (AS) gerechnet (Abbildung 1: Übersicht der SpA-Formen), zur Gruppe der peripheren SpA zählt unter anderem die Psoriasis-Arthritis (PsA) (3-5).

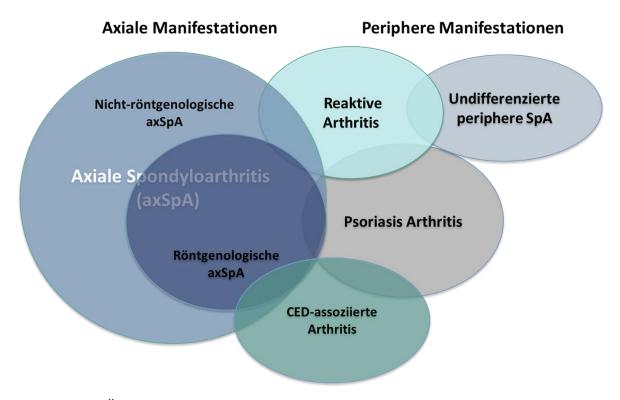


Abbildung 1: Übersicht der SpA-Formen

axSpA: axiale Spondyloarthritis; CED: chronisch entzündliche Darmerkrankung; SpA: Spondyloarthritis

Quelle: Modifiziert nach (5)

Die gesamte Gruppe der SpA ist zwar sehr heterogen, zeichnet sich aber auch durch ähnliche klinische Ausprägungen und gemeinsame genetische Merkmale aus (6, 7). So weisen diese Erkrankungen beispielsweise ein ähnliches Entzündungsmuster auf (Entzündung in den Sakroiliakalgelenken und/oder Beteiligung der Wirbelsäule (Spondylitis), Arthritis in den peripheren Gelenken (in der Regel asymmetrisch, oft oligoartikulär), Entzündung der Sehnenansätze (Enthesitis), Schwellung eines kompletten Fingers oder Zehs (Daktylitis) und Uveitis). Zudem sind sie mit dem humanen Leukozyten-Antigen (HLA)-B27 assoziiert (8).

Patienten mit axSpA leiden unter chronischen Schmerzen und Bewegungseinschränkungen des Achsenskeletts (7). Charakteristisch für die AS, die im deutschen Sprachraum auch oft veraltet als Morbus Bechterew bezeichnet wird, sind irreversible strukturelle Veränderungen der Wirbelsäule, der Sakroiliakalgelenke sowie die Entzündung benachbarter Weichteile, wie z. B. Sehnen und Bänder (7, 9). Momentan ist die vorherrschende Meinung, dass es sich bei der nraxSpA und der AS um unterschiedlich starke Ausprägungen ein und desselben Krankheitsbildes handelt, dennoch gibt es weiterhin Diskussionen darüber, ob es sich nicht doch um zwei unterschiedliche Krankheitsbilder handelt (10). Im Gegensatz zur AS sind bei nr-axSpA-Patienten noch keine eindeutigen strukturellen Veränderungen in den Sakroiliakalgelenken im konventionellen Röntgenbild zu erkennen(7).

In der Literatur wird die AS oftmals zusammen mit der nr-axSpA beschrieben und eine Unterscheidung ist nicht immer möglich. Die Zielpopulation von Upadacitinib ist die aktive AS. Im Folgenden wird daher immer nur von AS gesprochen, obwohl einige Aussagen auch für nr-axSpA Patienten zutreffen bzw. aus Quellen stammen, welche die Gesamtheit der axSpA-Patienten eingeschlossen haben.

Leitsymptom der AS sind entzündliche, teilweise bereits chronifizierte Rückenschmerzen (7, 10). Zwischen dem Auftreten von entzündlichen Rückenschmerzen und der Diagnose AS liegen oft mehrere Jahre (8). Das Fortschreiten der Erkrankung mit strukturellen Schädigungen und Funktionseinschränkungen verläuft anfangs am schnellsten, aber bis zur Diagnosestellung vergehen im Schnitt dennoch zwischen 5 und 7 Jahre, sodass die Diagnose bei vielen Patienten zu spät erfolgt (11). Es gibt mehrere Gründe für diese Verzögerung. Einer der Hauptgründe ist das Fehlen von diagnostischen Kriterien in der Grundversorgung. Die betroffenen Patienten müssen zunächst innerhalb der großen Gruppe von Patienten mit chronischen Rückenschmerzen identifiziert werden. In der Regel werden die Patienten zunächst vom Hausarzt, Orthopäden, Physiotherapeuten oder anderen Spezialisten gesehen, aber nicht vom Rheumatologen. Eine frühe Diagnose der AS bleibt momentan noch eine Herausforderung (8).

Die Prävalenzrate der AS in der deutschen Bevölkerung liegt zwischen 0,3 % und 0,5 % (7, 12). Gewöhnlich beginnt eine AS im zweiten oder dritten Lebensjahrzehnt und betrifft mehr Männer als Frauen (7, 13). So zeigen z. B. die Daten der Kerndokumentation des deutschen Rheumaforschungszentrums von 2016 ein Verhältnis von Männern und Frauen von 2:1 (ca. 61,5 % Männer und 38,5 % Frauen) (7). Das Durchschnittsalter zu Krankheitsbeginn in Deutschland liegt bei 28,3 Jahren (13, 14).

#### Ätiologie der AS

Die Ursachen dieser multifaktoriellen Erkrankung sind noch nicht vollständig geklärt. Bei der Entstehung der AS spielen sowohl genetische als auch Umweltfaktoren eine wichtige Rolle. Zudem scheinen mikrobielle sowie immunologische Faktoren involviert zu sein (9). Der chronischen Entzündungsreaktion der AS liegt eine Fehlregulation des Immunsystems zugrunde, an der sowohl das angeborene als auch das adaptive Immunsystem beteiligt sind sowie eine Vielzahl von Zytokinen (15).

#### Genetische Faktoren

Genetische Faktoren spielen eine große Rolle beim Risiko eine AS zu entwickeln. Der wichtigste Gen-Locus, der mit einer AS assoziiert ist, ist der Haupthistokompatibilitätskomplex (major histocompatibility complex, MHC) (16). Der MHC umfasst eine Gruppe von Genen, die unter anderem wichtig für die Antigenpräsentation, die Immunantwort sowie die Signalübertragung von Zytokinen sind (17). Der zentrale genetische Faktor, der in Verbindung mit der AS gebracht wird, ist das MHC-Klasse-I-Allel HLA-B27 (9). HLA-B27 codiert für einen Zelloberflächenrezeptor und aufgrund der genetischen Prädisposition wird dessen Rolle in der AS untersucht (8, 18-24). Nach neueren Erkenntnissen sind neben HLA-B27 weitere Faktoren mit der Entstehung der AS assoziiert. Nicht alle Patienten, die HLA-B27-positiv sind, entwickeln auch eine AS (25). Genomweite Assoziationsstudien haben gezeigt, dass auch nicht-MHC-Loci involviert sind z. B. genetische Variationen im Gen der Aminopeptidase endoplasmic reticulum aminopeptidase 1 (ERAP-1) und Gene, die am Interleukin (IL)-17/ IL-23-Signalweg beteiligt sind (9, 16, 18, 25).

Es gibt Anhaltspunkte dafür, dass nicht nur die Entwicklung einer AS, sondern auch die Schwere der Erkrankung genetisch festgelegt ist (26, 27).

#### Weitere Risikofaktoren

Neben den genetischen Ursachen können weitere Faktoren wie z. B. das Mikrobiom, mechanischer Stress, Infektionen, Medikamente und Toxine an der Entstehung der AS beteiligt sein (18). Zahlreiche Experten unterstützen die Theorie, dass mechanischer Stress am Skelett, insbesondere an den Sehnenansätzen (Enthesen), die Entzündung initiiert. Dieser sogenannte Enthesenstress tritt bei der AS gewöhnlich als erstes an solchen Stellen im Bewegungsapparat auf, die einer besonderen Belastung durch Gewicht und/oder mechanischen Stress ausgesetzt sind (8, 28, 29). Aber auch mikrobieller Stress kann zur Entstehung der Erkrankung beitragen (8): Beispielsweise können eine vorherige Entzündung des Darms oder Veränderungen im Mikrobiom des Darms mit einer AS assoziiert sein (18). Weitere Risikofaktoren sind ein Alter von 20 – 30 Jahren, das männliche Geschlecht und ein erhöhter Anteil des systemischen Entzündungsmarker C-reaktives Protein (CRP) im Blut (30-33).

#### Pathogenese der AS

Die treibende Kraft der AS-Pathogenese ist die Entzündung. Die genauen Mechanismen, durch die die Erkrankung entsteht und fortschreitet, sind bisher nicht bekannt (8, 18). Die Entzündung

tritt primär an den Sehnenansätzen und anderen Knochen-Knorpel-Bereichen sowie ausgewählten Knochenstrukturen wie beispielsweise den Eckregionen der Wirbelkörper und den Wirbelgelenken auf. Periphere Gelenke können ebenfalls betroffen sein (34, 35). Die Entzündung führt schließlich zur Erosion des Knorpels und der Knochen. Häufig kommt es nach Abklingen der Entzündungsreaktion infolge der anschließenden Reparaturprozesse zur Knochenneubildung, die letztendlich zur knöchernen Verbrückung (Ankylose) der beteiligten Strukturen führen kann (36).

Am Entzündungsgeschehen sind verschiedene Zelltypen des angeborenen und adaptiven Immunsystems sowie eine Vielzahl von Zytokinen beteiligt. Verschiedene Zytokine spielen für die unterschiedlichen Manifestationen eine Rolle und stellen deswegen mögliche Zielmoleküle dar (Abbildung 2).

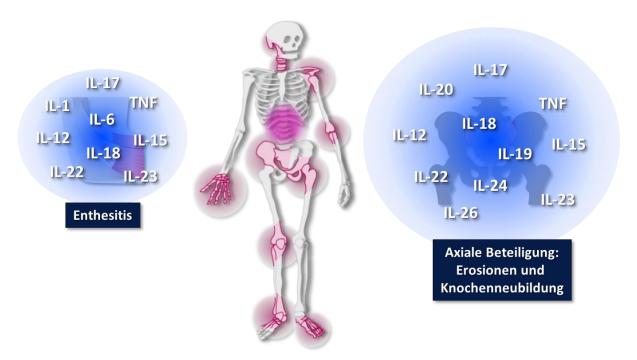


Abbildung 2: Unterschiedliche klinische Manifestationen der AS und die involvierten Zytokine

IL: Interleukin; TNF: Tumornekrosefaktor

Quelle: Modifiziert nach (37-45)

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

#### **JAK-STAT-Signalweg**

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

Zur Familie der JAK zählen die vier Tyrosinkinasen (TYK) JAK1, JAK2, JAK3 und TYK2, die im JAK-STAT-Signalweg mit insgesamt sieben bekannten Mitgliedern der STAT-Familie (STAT1, 2, 3, 4, 5A, 5B, 6) interagieren (50). Eingeleitet wird die Signalübertragung mit der Bindung eines extrazellulären Liganden, in der Regel eines Zytokins oder Wachstumsfaktors, an eine Einheit eines transmembranen Typ-I- oder Typ-II-Zytokinrezeptors, woraufhin es zur Dimerisierung zweier Rezeptoruntereinheiten kommt. Die Rezeptordimerisierung bringt zwei rezeptorassoziierte JAK in direkte räumliche Nähe, sodass diese über Auto- und Transphosphorylierung zunächst sich selbst und in der Folge exponierte Tyrosinreste des Rezeptors phosphorylieren können. Dieser Vorgang aktiviert eine Bindungsstelle am Rezeptor, die die Rekrutierung und Bindung von STAT-Proteinen erlaubt. Innerhalb des hieraus entstehenden Komplexes aus Rezeptoreinheiten mit aktivierten JAK und gebundenen STAT-Proteinen katalysieren die JAK die Tyrosin-Phosphorylierung der STAT-Proteine, die anschließend vom Zytokinrezeptor dissoziieren und durch Dimerisierung in eine aktive Form übergehen. Nur in dieser aktivierten Form ist den STAT-Proteinen die Translokation in den Zellkern möglich, wo sie an ausgewählte Abschnitte der Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid, DNA) binden und so die Expression der betreffenden Genabschnitte regulieren können (49, 51, 52). Entsprechend kann die gezielte Inhibierung der JAK zu einer Unterbrechung der intrazellulären Phosphorylierungskaskade und damit zu einer Unterbrechung der Weiterleitung ausgewählter zellulärer Signale genutzt werden. Durch die fehlende Autophosphorylierung der JAK und Tyrosin-Phosphorylierung des Rezeptors werden STAT-Moleküle nicht aktiviert und die Expression der betreffenden Gene unterbleibt (50).

Je nach Zytokin werden unterschiedliche JAK-Homo- und Heterodimere aktiviert (Abbildung 3), wodurch unterschiedliche biologische Prozesse in Gang gesetzt werden. Die Zytokine IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 und IL-21, die das JAK1/JAK3-Heterodimer aktivieren, modulieren beispielsweise das adaptive Immunsystem sowie natürliche Killerzellen (NK-Zellen) (53-55). Weitere von zytoplasmatischen JAK1-Signalen abhängigen Prozessen sind u. a. die Aktivierung und funktionale Regulation von Synoviozyten und Osteoklasten bzw. der Knochenerosion (50, 55).

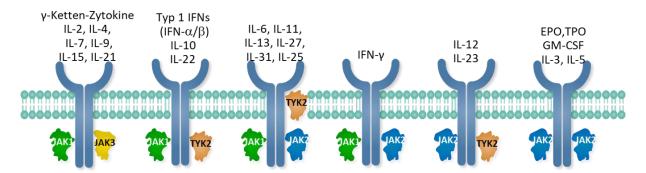


Abbildung 3: Übersicht zur zytokinvermittelten Signaltransduktion durch den JAK-STAT-Signalweg

EPO: Erythropoetin; GM-CSF: Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; IFN: Interferon; IL: Interleukin; JAK: Januskinase; STAT: signal transducers and activators of transcription; TPO: Thrombopoetin; TYK: Tyrosinkinase

Quelle: Modifiziert nach (49, 50, 54, 56-60)

Die gezielte Inhibierung von JAK bietet somit die Möglichkeit, viele Signalwege, die am Entzündungsgeschehen bzw. dem Knochenaufbau und -abbau und somit an der Pathogenese der AS beteiligt sind, zu modulieren (44). Durch die JAK-Inhibierung können zytokinvermittelte Signaltransduktionswege direkt oder indirekt beeinflusst werden: Zytokine wie z. B. IL-15, IL-7, IL-12, Interferon (IFN)-γ, IL-6, IL-22 und IL-23 aktivieren JAK und werden direkt inhibiert. Zytokine wie z. B. TNF, IL-1 und IL-17, die nicht direkt über JAK Entzündungssignale weiterleiten, werden indirekt beeinflusst, da deren Expression über JAK-abhängige Zytokine reguliert wird (44). Die Inhibierung von JAK stellt somit einen multizytokin-orientierten Ansatz zur Therapie des facettenreichen Krankheitsgeschehens der AS sowie weiterer rheumatologischer Erkrankungen dar.

#### **Symptomatik**

Das Krankheitsbild der AS ist sehr heterogen. Besonders betroffen sind die Knochen und Gelenke der unteren Wirbelsäule wie auch die Verbindung zum Becken (Iliosakralgelenk) sowie benachbarte Weichteile, wie z. B. Sehnen und Bänder (7, 9). In den ersten Jahren kommt es vorwiegend zu Schmerzen an der Wirbelsäule und einer variablen extraskelettalen Beteiligung. Mit zunehmender Krankheitsdauer kann es zu Verknöcherungen, insbesondere im Bereich des Achsenskeletts, kommen, was zu weiteren Einschränkungen der Funktionsfähigkeit, der Lebensqualität und des sozialen Lebens führt (7).

Das Leitsymptom sind tiefsitzende entzündliche, teils chronifizierte Rückenschmerzen (7, 10), die länger als zwölf Wochen bestehen (7). Bei der AS werden die entzündlichen Rückenschmerzen durch die Sakroiliitis (entzündliche Veränderung der unteren Wirbelsäule im Bereich der Iliosakralgelenke (Gelenke zwischen Kreuzbein und Darmbein)) sowie Entzündungen an anderen Positionen des Achsenskeletts verursacht (61). Unter entzündlichen

Rückenschmerzen leiden ca. 75 % der axSpA-Patienten, weshalb bei der AS gerade dieser entzündlichen Form des bei einigen Patienten bereits chronifizierten Rückenschmerzes eine besondere Bedeutung zukommt (7, 61, 62). Charakteristisch für den entzündlichen Rückenschmerz bei der AS ist das Auftreten im Alter von unter 45 Jahren und über eine Dauer von mindestens drei Monaten. Weitere Kennzeichen sind oft ein schleichender Beginn sowie, dass die Schmerzen oft in der Nacht auftreten und sich anfangs durch Bewegung, aber nicht durch Ruhe, bessern. Die gerade zu Erkrankungsbeginn tiefsitzenden Schmerzen treten häufig wechselseitig im Gesäß auf und gehen mit Morgensteifigkeit, die länger als 30 Minuten andauert, einher (35). Neben den Rückenschmerzen ist die zunehmende Steifheit der Wirbelsäule für Patienten mit AS von zentraler Bedeutung. Dabei können die funktionalen Einschränkungen der Wirbelsäule sowohl auf strukturelle Veränderungen wie auch auf die Entzündung zurückzuführen sein (7). Bei zunehmender struktureller Veränderung der Wirbelsäule kann es auf der Basis der resultierenden Einsteifung bestimmter Wirbelsäulenabschnitte zu einer mitunter starken Veränderung der Körperhaltung kommen (7).

Weitere Manifestationen der AS sind Entzündungen peripherer Gelenke (periphere Arthritis), Entzündungen der Sehnenansätze (Enthesitis) sowie die Schwellung eines kompletten Fingers oder Zehs (Daktylitis) (10, 61). Die periphere Arthritis ist häufig mono- oder oligoartikulär ausgeprägt und betrifft bei vielen Patienten die unteren Extremitäten (61). Die Entzündung der Sehnenansätze tritt nicht nur an den typischen Positionen wie der Achillessehne und der Plantarfaszie, sondern auch an diversen weiteren Positionen wie beispielsweise der Patellarsehne, den costochondralen Verbindungen sowie an ausgewählten Strukturen der Wirbelsäule auf (61). An einer Arthritis oder Enthesitis leiden ca. 30 % der Patienten, eine Daktylitis tritt bei weniger als 30 % auf (7). Diese typischen Manifestationen können Schmerzen und/oder Schwellungen der Gelenke sowie der gelenknahen Strukturen verursachen und erheblich zur Krankheitslast beitragen (42, 63).

Zahlreiche AS-Patienten leiden an extraartikulären Manifestationen und Begleiterkrankungen, was die exakte Diagnose einer AS im Gesamtspektrum der Spondyloarthritiden zusätzlich erschweren kann (4, 64). Klassische extraartikuläre Manifestationen bei AS-Patienten sind Entzündungen der Augenhaut (Uveitis), chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) und die Plaque Psoriasis (Schuppenflechte) (Tabelle 3-1) (7, 64).

Tabelle 3-1: Prävalenz der extraartikulären Manifestationen und Komorbiditäten

Extraartikuläre Manifestation	Prävalenz bei AS-Patienten, %	
Uveitis	30 – 50	
CED	4 – 10	
Psoriasis	10 – 25	
Aorteninsuffizienz	1 – 10	
Reizleitungsstörung des Herzens	1 – 33	
koronare Herzerkrankung	k. A.	

Extraartikuläre Manifestation	Prävalenz bei AS-Patienten, %
arterielle Hypertonie	k. A.
Diabetes mellitus	k. A.
Lungenbeteiligung	9 – 88
Osteopenie	35 – 59
Osteoporose	11 – 18

AS: ankylosierende Spondylitis; CED: chronisch entzündliche Darmerkrankung: k. A.: keine Angabe;

KI: Konfidenzintervall

Quelle: (7)

Eine Uveitis tritt bei 30-50 % der AS-Patienten auf. Eine CED kommt bei 4-10 % der AS-Patienten vor, eine Psoriasis bei 10-25 %. Des Weiteren leiden die Patienten häufig unter kardiovaskulären Komorbiditäten, wie z. B. Aorteninsuffizienz (1-10 %) oder Reizleitungsstörung des Herzens (1-33 %). Außerdem leiden viele AS-Patienten unter einer Lungen- (9-88 %) und/oder einer Knochenbeteiligung (Osteopenie: 35-59 %; Osteoporose: 11-18 %). Die Lebensqualität der AS-Patienten, die von extraskelettalen Manifestationen betroffen sind ist deutlich verringert, hier scheint insbesondere die psychische Gesundheit im Fokus zu liegen (7).

Eine AS-Erkrankung geht nicht nur mit einer körperlichen, sondern auch mit einer hohen psychosozialen Belastung für den Patienten einher. In einer europäischen Umfrage berichteten 74 % der Patienten von Schwierigkeiten, einen Beruf zu finden, 62 % berichteten von einer psychologischen Belastung und 51 % litten unter Schlafstörungen. Zudem hatte über ein Drittel der Patienten Angst vor dem Fortschreiten der Erkrankung und über ein Drittel fürchtete sich vor den Schmerzen. Als Behandlungsziel wurde meistens die Eliminierung oder Reduktion der Schmerzen genannt, gefolgt von der Verbesserung der Funktionsfähigkeit und der Lebensqualität (65).

#### Diagnose und Klassifikationskriterien

#### Diagnose/Differentialdiagnostik

#### Diagnose

Aufgrund der zahlreichen Manifestationen und Begleiterkrankungen stellt die exakte Diagnose der AS nach wie vor eine Herausforderung dar. Dabei können zwischen dem ersten Auftreten der Symptome und der Diagnosestellung nicht zuletzt auch bedingt durch mögliche Differenzialdiagnosen fünf bis sieben Jahre vergehen. Zahlreiche Gründe werden für die Verzögerung angeführt. Eine der Hauptursachen besteht darin, die richtigen Patienten aus der Gruppe mit unspezifischen Rückenschmerzen zu selektieren (7). Bei vielen Patienten werden die vorrangig entzündlichen Rückenschmerzen im unteren Rücken fälschlicherweise als mechanische Rückenschmerzen diagnostiziert (66). Eine Untersuchung zeigt, dass

insbesondere Ärzte ohne rheumatologischen Hintergrund bei ihrer Diagnose zu einer solchen Fehleinschätzung neigen (67). Um auch Nichtrheumatologen die Diagnose zu erleichtern, hat die Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) Empfehlungen entwickelt, die Ärzte bei der Identifikation von Patienten mit axSpA unterstützen sollen. Für die weitere Untersuchung sollen die betreffenden Patienten mit Verdacht auf eine axSpA dann an einen Rheumatologen überwiesen werden (68).

Die Verzögerung der Diagnose hat nicht nur nachteilige Auswirkungen für den Patienten, sondern auch für den potenziellen Verlauf der Erkrankung. Patienten suchen zahlreiche verschiedene Spezialisten auf und absolvieren mitunter mehrfach unnötige Untersuchungen, die oft nicht zur richtigen Diagnose führen (69). Mit zunehmendem Fortschreiten der Erkrankung kommt es zu strukturellen Änderungen und somit Funktionsverlust, Einbußen der Lebensqualität und Arbeitsfähigkeit. Die verspätete Diagnose führt dementsprechend dazu, dass Patienten oft schon beim Diagnosezeitpunkt irreversible Schäden besitzen (70, 71). Die Diagnoseverzögerung hat somit nicht nur einen Einfluss auf die Kosten für die medizinische Behandlung, sondern im weiteren Verlauf vor allem auch auf die Entwicklung der sozialen und ökonomischen Kostenfaktoren (72).

Die axSpA bzw. AS stellt eine schwerwiegende Erkrankung mit diversen Manifestationen dar, sodass oft eine multidisziplinäre Zusammenarbeit von Therapeuten verschiedenster Ausrichtung erforderlich ist (10).

Für die Diagnose einer AS werden oftmals die Klassifikationskriterien der ASAS (siehe hierzu Abschnitt ASAS-Klassifikationskriterien) herangezogen, da keine separaten diagnostischen Kriterien vorhanden sind (8). Generell sollte die Diagnosestellung aufgrund von klinischen Untersuchungen, Anamnese, bildgebenden Verfahren und Laboranalysen und unter Berücksichtigung von Differenzialdiagnosen erfolgen (7).

#### Klinische Untersuchungen/Anamnese

Aufgrund des umfassenden und komplexen Krankheitsbildes der AS sollte bei Patienten, bei denen ein Verdacht auf die Erkrankung besteht, eine gründliche Untersuchung des gesamten Körpers erfolgen. Bei der Erhebung der Anamnese und der körperlichen Untersuchung sollte berücksichtigt werden, dass eine AS verschiedene axiale und periphere muskuloskelettale Manifestationen sowie extraartikuläre Manifestationen haben kann (73).

#### Bildgebende Verfahren

Die Bildgebung ist bei Patienten mit AS essenziell für die Diagnose und das Management der Erkrankung. Die wichtigsten Lokalisationen von pathologischen Veränderungen sind hierbei die Sakroiliakalgelenke, die Wirbelsäule und die Hüftgelenke (7). Bewährte Verfahren sind konventionelle Röntgentechniken sowie die Magnetresonanztomografie (MRT) (7, 10, 61). Mittels der konventionellen Radiografie werden insbesondere die chronischen verknöcherten Strukturveränderungen erfasst. Zudem ist das Röntgenbild der Sakroiliakalgelenke für die qualitative Differenzierung AS/nr-axSpA ausschlaggebend (7). Die MRT dient vor allem der Diagnostik früher und aktiver Entzündungsstadien, zudem können strukturelle Veränderungen (lokale Verfettung, Knochenneubildung oder Erosion) sichtbar gemacht werden (7).

#### Laboranalyse

Es gibt bisher keinen Marker, mit dessen Hilfe eine AS eindeutig diagnostiziert werden kann (13). Dennoch gibt es zwei Laborparameter, die für die Diagnose einer SpA im Allgemeinen relevant sind: HLA-B27 und das CRP (61). Nicht alle Patienten, die HLA-B27 positiv sind, entwickeln auch eine AS, dennoch weisen ca. 90 % der AS-Patienten den genetischen Marker HLA-B27 auf (16). Das CRP dient als typischer Entzündungsmarker zur Erfassung und Überprüfung der Krankheitsaktivität. Die Verlässlichkeit der Aussagen hierzu ist jedoch limitiert (61). Nur ca. 40-60 % der axSpA-Patienten weisen im Verlauf ihrer Erkrankung einen erhöhten CRP-Wert auf (7). Bei AS-Patienten wird zudem empfohlen, die Erythrozytensedimentationsrate (ESR) zu bestimmen, die genau wie das CRP als Maß für die Entzündung gilt und Hinweise auf die Krankheitsaktivität geben kann (74). Obwohl die Laborbefunde bei einer AS nicht spezifisch sind, werden sie als Unterstützung bei der Diagnose genutzt.

#### **Differentialdiagnostik**

Bestimmte Erkrankungen und Krankheitszustände können denen einer AS ähneln und müssen daher ausgeschlossen werden (73). Zu den Erkrankungen mit ähnlicher Symptomatik gehören entzündliche Erkrankungen des Bewegungsapparates sowie degenerative Wirbelsäulenerkrankungen (63),aber auch systemische Erkrankungen, die Rückenschmerzen verbunden sind, wie z. B. die RA. RA-Patienten leiden, wie AS-Patienten, oft an progressiven Rückenschmerzen sowie Morgensteifigkeit und sind oftmals unter 40 Jahre alt. Im Gegensatz zu AS-Patienten tritt eine periphere Arthritis bei RA-Patienten extrem häufig auf; zudem sind sie häufig Rheumafaktor positiv und weisen häufig Rheumaknoten auf, die gewöhnlich nicht bei AS-Patienten vorliegen (73, 75).

Aber auch innerhalb der Gruppe der Spondyloarthritiden ist die AS abzugrenzen. Tabelle 3-2 fasst die klinischen Unterscheidungsmerkmale von verschiedenen SpA-Formen zusammen.

Tabelle 3-2: Klinische Merkmale unterschiedlicher Spondyloarthritiden

	AS	PsA	Reaktive Arthritis	CED-assoziierte Arthritis
Durchschnittliches Alter bei Auftreten erster Krankheitssymptome	20	36	30	30
Verhältnis Mann vs. Frau	3:1	1:1	3:1	2:1
Beteiligung der peripheren Gelenke (% der Fälle)	30	96	90	30
Beteiligung der axialen Gelenke (% der Fälle)	100	50	100	30
Daktylitis	nicht vorhanden*	häufig	selten	nicht vorhanden
Enthesitis	häufig	häufig	selten	selten
Psoriasis (% der Fälle)	10	100	10	10
Nagelveränderungen	selten	87 % der Fälle	selten	selten
HLA-B27 (% der Fälle)	90	40 – 50	70	30

<sup>\*</sup>In seltenen Fällen kann auch bei AS-Patienten eine Daktylitis vorliegen (63, 76).

AS: ankylosierende Spondylitis; HLA: humanes Leukozyten-Antigen; CED: chronisch-entzündliche Darmerkrankung; PsA: Psoriasis-Arthritis

Quelle: Modifiziert nach (41)

Eine AS tritt z. B. im Vergleich zu einer PsA etwas früher auf, der Erkrankungsgipfel der PsA-Patienten liegt im Bereich des vierten Lebensjahrzehnts. Primär sind bei PsA-Patienten periphere Gelenke betroffen (96 %), bei AS-Patienten wiederum primär axiale Gelenke. PsA-Patienten können zwar ebenfalls eine axiale Gelenkbeteiligung aufweisen, eine Versteifung des Sakroiliakalgelenks wie bei AS-Patienten wird dagegen eher selten beobachtet (41). Die oben dargestellten klinischen Merkmale können auch bei der Abgrenzung der AS von der reaktiven Arthritis und CED-assoziierten Arthritis unterstützen.

#### Klassifikation

Für die Klassifikation der AS sind insbesondere die ASAS-Klassifikationskriterien relevant (siehe hierzu Abschnitt ASAS-Klassifikationskriterien). Diese basieren historisch gesehen auf den modifizierten New-York-Kriterien, die 1984 explizit für die AS entwickelt wurden und häufig in Studien verwendet werden (77, 78). Die Kriterien beruhen auf dem Schweregrad der röntgenologischen Veränderungen in den Sakroiliakalgelenken und berücksichtigen darüber hinaus auch ausgewählte klinische Parameter (Tabelle 3-3) (7).

Tabelle 3-3: Modifizierte New-York-Kriterien für die ankylosierende Spondylitis

#### klinische Parameter

- entzündlicher Rückenschmerz
- Limitation der Wirbelsäulenbeweglichkeit in 3 Ebenen
- Einschränkung der Thoraxexkursionsfähigkeit

#### radiologische Parameter

Sakroiliitis mindestens:

- bilateral Grad II
- unilateral Grad III oder IV

Quelle: Modifiziert nach (7)

Zur Klassifikation einer AS gemäß der New-York-Kriterien sind das Vorliegen eines von drei klinischen Parametern und der Nachweis einer röntgenologischen Sakroiliitis (entweder bilateral mit mindestens Grad II oder unilateral mit Grad III oder IV) notwendig (7, 78). Patienten in einem frühen Erkrankungsstadium, d. h. Patienten mit nr-axSpA, können mit diesen Klassifikationskriterien jedoch nicht erfasst werden (5). Aufgrund der strikten Vorgabe, dass eine röntgenologische Sakroiliitis (bilateral ≥ Grad II oder unilateral ≥ Grad III) vorliegen muss, kann eine AS übersehen werden (79). Es kann zwischen sechs und zehn Jahren dauern, bis eine röntgenologische Sakroiliitis nach Symptombeginn sichtbar wird (77). Als sich die Hinweise häuften, dass mittels MRT Entzündungen in der Wirbelsäule und den Sakroiliakalgelenken in frühen Krankheitsstadien detektiert werden können, wurden die neuen ASAS-Klassifikationskriterien entwickelt (3, 5).

#### ASAS-Klassifikationskriterien

Die ASAS-Klassifikationskriterien unterscheiden gemäß der anatomischen Lokalisation der prädominierenden Manifestationen die zwei Gruppen axSpA und periphere SpA (2, 3). Für die axSpA wurden die Kriterien 2009 publiziert und dienen eigentlich der Charakterisierung von Patienten in Studien (3, 7). Betrachtet wird die gesamte Gruppe der Patienten mit axSpA, d. h. in dieser Gruppe sind sowohl Patienten ohne strukturelle Veränderungen (nr-axSpA) als auch Patienten mit strukturellen Veränderungen in den Sakroiliakalgelenken eingeschlossen (AS) (7). Diese Neuerung ermöglicht es, Patienten früh in ihrem Krankheitsverlauf zu identifizieren, noch bevor sie als AS-Patienten klassifiziert werden können (77).

Als Hauptkriterien sind chronische, entzündliche Rückenschmerzen, die seit mindestens drei Monate vorliegen, und ein Alter von < 45 Jahren bei Beginn der Symptomatik gefordert. Werden diese beiden Kriterien erfüllt, kann die weitere Abklärung mittels klinischer Parameter (HLA-B27 plus  $\ge$  2 weitere SpA-Zeichen) oder Bildgebung (Sakroiliitis in der Bildgebung plus  $\ge$  1 weiteres SpA-Zeichen) erfolgen (Abbildung 4) (7).

#### Patienten mit chron. Rückenschmerzen ≥ 3 Monate, bei Beginn < 45 Jahre

Bildgebund (Röntgen, MRT)\*:

Sakroiliitis

plus
> 1 weiteres SnΔ-Zeichen +

Oder

**HLA-B27**plus
≥ 2 weitere SpA-Zeichen +

Stand: 29.01.2021

- \*Sakroiliitis in der Bildgebung:
- Aktive (akute) Entzündung in der MRT, gut vereinbar mit einer SpA-assoziierten Sakroiliitis Oder
- Definitive röntgenologische Sakroiliitis (Strukturveränderungen) NY Kriterien
- + zusätzliche SpA Zeichen
- Entzündlicher Rückenschmerz
- Arthritis
- Enthesitis (Ferse)
- Anteriore Uveitis
- Daktylitis
- Psoriasis
- Kolitis bei CED
- Gutes Ansprechen auf NSAR
- Familiengeschichte f

  ür SpA
- HLA-B27+
- · Erhöhtes CRP

#### Abbildung 4: ASAS-Klassifikationskriterien für die axSpA

ASAS: Assessment of SpondyloArthritis international Society; axSpA: axiale Spondyloarthritis; CED: chronisch entzündliche Darmerkrankung; CRP: C-reaktives Protein; HLA: humanes Leukozyten-Antigen;

MRT: Magnetresonanztomografie; NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum; NY: New York;

SpA: Spondyloarthritis

Quelle: Modifiziert nach (7) (Publikation mit Genehmigung durch die Gesellschaft für Rheumatologie e.V. (DGRh))

#### ICD-10

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

Tabelle 3-4: ICD-10-GM

ICD-10-GM	Beschreibung	
M45	Spondylitis ankylosans	
	inkl.: chronische Polyarthritis der Wirbelsäule, nicht röntgenologische axiale Spondylarthritis	
	exkl.: Arthropathie bei Reiter-Krankheit (M02.3-), Behçet-Krankheit (M35.2), juvenile Spondylitis ankylosans (M08.1-)	
M45.0-	Spondylitis ankylosans	
ICD-10-GM: Internationale Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme mit den deutschen Modifikationen		

Quelle: (80)

#### Klassifikation nach Schweregrad

Für die Einteilung nach Schweregrad existieren keine offiziellen Vorgaben. Die Krankheitsaktivität/-schwere spiegelt sich in der vom Patienten berichteten Symptomschwere, der eingeschränkten Beweglichkeit aufgrund von Schmerzen, der Steifigkeit, den Muskelkrämpfen, der Schwellung der Gelenke und den Ergebnissen der körperlichen Untersuchung wider (81). Zur Erfassung der Krankheitsaktivität werden neben der klinischen Untersuchung, Bildgebung und Labordiagnostik zwei Messinstrumente eingesetzt (7). Der Bath ankylosing spondylitis disease activity index (BASDAI) ist ein Fragebogen, der den vom Patienten selbst bewerteten Schweregrad der Symptome Müdigkeit, Rückenschmerzen, Schmerzen in peripheren Gelenken und Morgensteifigkeit erfasst. Er kann Werte zwischen 0 und 10 annehmen, wobei höhere Werte einer höheren Krankheitsaktivität entsprechen (82). Ein BASDAI-Wert von 4 wurde als Schwellenwert zur Abgrenzung zwischen einer niedrigen und einer hohen Krankheitsaktivität festgelegt (7). Der ankylosing spondylitis disease activity score (ASDAS) setzt sich aus drei von sechs Fragen des BASDAI, dem CRP-Wert als Entzündungsmarker sowie der patientenberichteten globalen Einschätzungen Krankheitsaktivität zusammen (83, 84). Für den ASDAS wurden vier verschiedene Krankheitszustände und die dazugehörigen Schwellenwerte definiert: inaktive Erkrankung (<1,3), niedrige Krankheitsaktivität  $(\ge 1,3 \text{ und } < 2,1)$ , hohe Krankheitsaktivität  $(\ge 2,1 \text{ und } < 2,1)$  $\leq$  3,5) und sehr hohe Krankheitsaktivität (> 3,5) (85, 86). Laut der deutschen S3-Leitlinie eignet sich der ASDAS-Schwellenwert von 2,1 besser für die Einteilung von Patienten nach Schweregrad als der BASDAI-Schwellenwert von 4 und die jeweils erfassten Patientenpopulationen sind nicht deckungsgleich (7). Die ASAS/ European League Against Rheumatism (EULAR)- und die deutsche S3-Leitlinie empfehlen die Verwendung des ASDAS und BASDAI als Instrument um über die weiterführende Therapie des Patienten zu entscheiden (7, 10).

#### Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation für die Behandlung mit Upadacitinib sind erwachsene Patienten mit aktiver AS, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben (87). 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)
- **Population B:** Erwachsene Patienten mit aktiver AS, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen haben (bDMARD-erfahrene Patienten)

#### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

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, wie z. B. Sehnen und Bänder (7, 9). Patienten mit AS leiden unter chronischen Schmerzen und Bewegungseinschränkungen des Achsenskeletts (7). Die AS erfordert einen multimodalen Behandlungsansatz aus nicht pharmakologischer, pharmakologischer und ggf. auch operativer Intervention. Die nicht pharmakologische Intervention zielt vornehmlich auf eine gesteigerte körperliche Aktivität ab. Hierzu zählt sowohl eine vermehrte Alltagsaktivität als auch sportliche Betätigung und Physiotherapie (7). An dieser Stelle wird jedoch ausschließlich auf die medikamentöse Therapie der AS eingegangen.

Seit der Zulassung der ersten biologischen Antirheumatika hat sich die Therapielandschaft in der Indikation AS verändert, trotzdem sprechen – basierend auf den ASAS40-Kriterien – nur etwa 50 % der Patienten auf eine Therapie mit TNF- oder IL-17-Inhibitoren an. Nur etwa 15 – 25 % der Patienten erreichen eine klinische Remission, sodass neue Wirkprinzipien dringend benötigt werden (88-96). 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 der Patienten führen (7). Derzeit sind die Therapieziele bzw. ein geeignetes Messinstrument zu deren Überprüfung Gegenstand intensiver Diskussion und Forschung. Das Therapieziel Remission ist noch nicht im Versorgungsalltag etabliert. Auch die Therapieabfolge, in welcher die verschiedenen Wirkstoffe angewendet werden sollten, und wie die Therapie nach Erreichen der Remission fortgeführt werden soll, wird noch erforscht (97).

#### Behandlungsmanagement und Therapieziele

Das primäre Ziel sowohl der ASAS/ EULAR- als auch der deutschen S3-Leitlinie bei der Behandlung von Patienten mit AS ist die langfristige Verbesserung und Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Dieses Ziel soll sowohl durch die Kontrolle der Entzündung und deren Symptomen als auch durch die Unterbindung der fortschreitenden strukturellen Veränderungen und den Erhalt der körperlichen Funktionsfähigkeit sowie des sozialen Lebens und der Arbeitsfähigkeit erreicht werden (7, 10).

Den Therapieempfehlungen der Leitlinien liegt der sogenannte Treat-to-target-Ansatz zugrunde (Abbildung 5) (98). Ein wichtiger Aspekt dieses Konzeptes ist, dass die Behandlung gemäß einem vordefinierten Behandlungsziel erfolgt, welches gemeinsam von Patienten und Rheumatologen bestimmt wird (10). Wird das Therapieziel nicht erreicht, muss die Therapie angepasst werden (98, 99). Das Konzept wurde 2012 von einem internationalen Team aus Rheumatologen, Dermatologen, Patienten und Gesundheitsexperten für die axiale und periphere SpA entwickelt und 2017 aktualisiert. Es sieht vor, dass das Behandlungsziel, anhand dessen die Therapie überprüft wird, die Remission oder niedrige Krankheitsaktivität sein sollte (98, 99). Auch die aktuelle deutsche S3-Leitlinie sieht bei der Behandlung von Patienten mit AS die Reduktion der Krankheitsaktivität und das Erreichen einer klinischen Remission an zentraler Stelle (7).

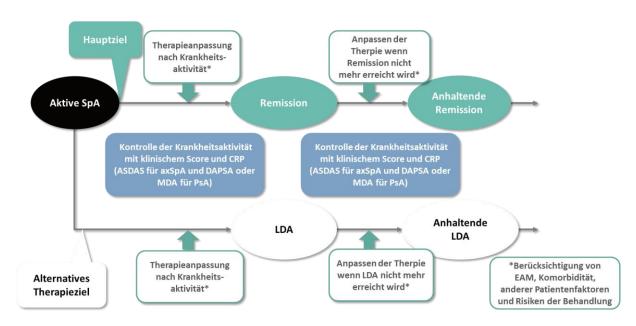


Abbildung 5: Treat-to-target-Konzept in der SpA

AS: ankylosierende Spondylitis; ASDAS: ankylosing spondylitis disease activity score; axSpA: axiale Spondyloarthritis; CRP: C-reaktives Protein; DAPSA: disease activity in psoriatic arthritis; EAM: extraartikuläre Manifestationen; LDA: niedrige Krankheitsaktivität; MDA: minimal disease activity; PsA: Psoriasis-Arthritis; SpA: Spondyloarthritis

Quelle: Modifiziert nach (98)

Die deutsche S3-Leitlinie definiert die Remission als Erreichen eines ASAS-Partielle Remission (PR), was einem Wert von höchstens 2 in den Domänen Schmerz, Funktion, Entzündung und Patientenurteil entspricht, oder als ein ASDAS-Wert < 1,3. Neben der Remission sind wichtige Ziele die Schmerzreduktion, der Erhalt der körperlichen Funktionsfähigkeit, die Reduktion der Steifigkeit sowie die Verhinderung struktureller Läsionen und der Erhalt der Arbeits- und Erwerbsfähigkeit (7).

Die ASAS/EULAR-Empfehlungen geben dagegen kein festes Behandlungsziel vor. Die inaktive Erkrankung wird zwar als übergeordnetes Ziel gesehen, dennoch kann das Erreichen dieses Behandlungsziels abhängig von der Phase der Erkrankung und der vorherigen Behandlung eher unrealistisch sein. Daher wird lediglich empfohlen, vor Beginn der Therapie ein Behandlungsziel, ohne konkrete Definition, festzulegen (10).

#### Medikamentöse Therapie

Die Auswahl einer Therapie sollte sich am individuellen Krankheitszustand (z. B. Manifestationen, Komorbidität) und den persönlichen Präferenzen und Lebensumständen des Patienten orientieren. Die Entscheidung für einen konkreten Wirkstoff sollte dann in einer gemeinsamen Entscheidung zwischen dem Patienten und dem behandelnden Rheumatologen getroffen werden. Da die AS eine inflammatorische Erkrankung ist, spielt die Inhibition der Entzündung durch die medikamentöse Intervention eine wichtige Rolle. Des Weiteren werden nicht pharmakologische Maßnahmen wie gesteigerte körperliche Aktivität und physiotherapeutische Maßnahmen empfohlen (10).

Die im Folgenden beschriebene medikamentöse Therapie der AS entspricht den Empfehlungen der ASAS/EULAR-Leitlinie sowie der deutschen S3-Leitlinie (7, 10). Eine medikamentöse Behandlung der Symptome von Patienten mit aktiver AS mit nicht steroidalen Antirheumatika (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) ist das Mittel der ersten Wahl, um eine Schmerzreduktion und eine Verbesserung der Beweglichkeit der Wirbelsäule zu erreichen (7, 10). Hierbei sind mögliche Nebenwirkungen, insbesondere einer hochdosierten Dauertherapie, gegen den Nutzen abzuwägen. Patienten mit erhöhten Entzündungswerten (z. B. CRP-Wert) profitieren aber nachweislich von einer Dauertherapie (10). Wenn eine erste NSAID-Therapie nicht wirksam ist oder nicht vertragen wird, sollte ein zweites NSAID für mindestens zwei bis vier Wochen getestet werden. Der Einsatz von Schmerzmedikamenten (Paracetamol oder Opioide bzw. opioidähnliche Medikamente) kann in Betracht gezogen werden, wenn eine vorangegangene Therapie erfolglos war (10). Lokale Glukokortikoid-Injektionen direkt in den muskuloskelettalen Entzündungsherd, in der Regel ein entzündetes Gelenk, können ebenfalls eine Behandlungsoption darstellen, allerdings sollten Patienten mit vorrangig axialen Manifestationen keine Langzeittherapie mit systemischen Glukokortikoiden erhalten. Bei Patienten mit peripheren Manifestationen kann eine Behandlung mit Sulfasalazin oder einem anderem konventionellen synthetischen DMARD (conventional synthetic DMARD, csDMARD) erwogen werden, bei axialen Manifestationen konnte die Wirksamkeit einer csDMARD-Behandlung nicht nachgewiesen werden (7, 10).

Bei inadäquatem Ansprechen auf eine konventionelle Therapie ist eine bDMARD-Therapie angezeigt. Die TNF-Inhibitoren wurden als erste bDMARDs zur Behandlung der AS zugelassen (100-105). Neuere Therapieoption stellen die IL-17-Inhibitoren Ixekizumab und Secukinumab dar, welche für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver AS zugelassen sind, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben (106, 107). Bei der Auswahl eines konkreten Wirkstoffs sollte ggf. eine extraartikuläre Manifestation (z. B. Uveitis, CED, Psoriasis) der AS in Betracht gezogen werden (7, 10). Bei Patienten, die nicht auf die Standardtherapie der Uveitis (orale bzw. peri-und intraokuläre Kortikosteroide)

ansprechen, kann eine Therapie mit TNF-Inhibitoren in Erwägung gezogen werden (7). Zur Behandlung einer CED werden neben antiinflammatorischen Substanzen (z. B. Kortikosteroide) und Immunmodulatoren wie Azathioprin auch TNF-Inhibitoren eingesetzt, mit Ausnahme von Etanercept (7). Die Behandlung der Psoriasis vulgaris kann mit den für diese Indikation zugelassen TNF- und IL-17-Inhibitoren erfolgen (7, 10).

Vor Beginn einer bDMARD-Therapie sollten die in Abbildung 6 beschriebenen Faktoren berücksichtigt werden:

#### Rheumatologist's diagnosis of axial SpA

#### and

Elevated CRP and/or positive MRI and/or Radiographic sacroiliitis\*

#### and

Failure of standard treatment:

#### all patients:

• At least 2 NSAIDs over 4 weeks (in total)

<u>Patients with predominant peripheral manifestations</u>

- One local steroid injection if appropriate
- Normally a therapeutic trial of sulfasalazine

#### and

High disease activity: ASDAS ≥ 2.1 or BASDAI ≥ 4

#### and

### Positive rheumatologist's opinion

Abbildung 6: ASAS-Empfehlungen zur Anwendung von bDMARDs bei Patienten mit axSpA

 ${\rm *R\"{o}ntgenologische~Sakroiliitis~ist~notwendig~f\"{u}r~Infliximab~und~IL-17-Inhibitoren.}$ 

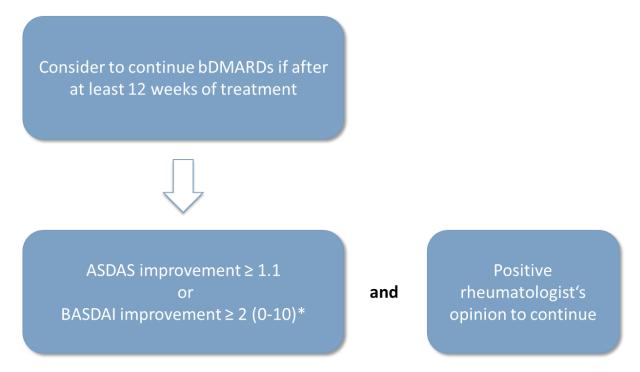
ASAS: Assessment of SpondyloArthritis international Society; ASDAS: ankylosing spondylitis disease activity score; axSpA: axiale Spondyloarthritis; BASDAI: Bath ankylosing spondylitis disease activity index; bDMARD: biologisches DMARD; CRP: C-reaktives Protein; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; IL: Interleukin; MRI: Magnetresonanztomografie; NSAID: nicht steroidales

Antirheumatikum; SpA: Spondyloarthritis

Quelle: Modifiziert nach (10)

Sind diese Faktoren erfüllt, ist eine Behandlung mit einem bDMARD möglich. Dabei führt die Therapie bei ca. 40-50 % der Patienten zu einem ASAS40-Ansprechen (108). Der anhaltende Nutzen der bDMARD-Therapie sollte fortwährend überprüft werden, wie in Abbildung 7 dargestellt:

<sup>\*</sup>Radiographic sacroiliitis is mandatory for infliximab and IL 17i



<sup>\*</sup>Either ASDAS or BASDAI can be used, but the same measure per patient

Abbildung 7: ASAS-Empfehlungen zur Überprüfung der bDMARD-Therapie
\*entweder ASDAS oder BASDAI können verwendet werden, jedoch dasselbe Messinstrument pro Patient
ASAS: Assessment of SpondyloArthritis international Society; ASDAS: ankylosing spondylitis disease activity
score; BASDAI: Bath ankylosing spondylitis disease activity index; bDMARD: biologisches DMARD;
DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum
Quelle: (7, 10)

Bei unzureichendem Ansprechen auf die bDMARD-Therapie, sollte ein Wechsel zu einem anderen TNF-Inhibitor bzw. zu einem IL-17-Inhibitor in Erwägung gezogen werden (7). Im Durchschnitt profitieren etwa 40 % aller Patienten von einem Wechsel. (108).

#### **Aktuelle Therapieoptionen**

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

Nach unzureichendem Ansprechen auf konventionelle Therapien werden für die leitlinienkonforme Therapieeskalation bDMARDs empfohlen. Bei den bDMARDs handelt es sich um zielgerichtete Therapien, die entweder Zytokine oder Zytokinrezeptoren blockieren, die eine zentrale Rolle für die Pathogenese der AS spielen. Fünf der derzeit verfügbaren

bDMARDs sind TNF-Inhibitoren: Adalimumab, Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab und Infliximab. Des Weiteren stehen mit Ixekizumab und Secukinumab zwei IL-17-Inhibitoren zur Verfügung (7, 10, 97).

#### Limitationen

Bei der AS handelt es sich um eine chronische und progredient verlaufende Erkrankung, sodass eine langfristige Behandlung der Patienten erforderlich ist. Das Krankheitsbild erstreckt sich über verschiedene klinische Domänen (axiale bzw. periphere Spondyloarthritis, Enthesitis, Daktylitis und extraartikulären Manifestationen), wobei die Krankheitsaktivität in den einzelnen Domänen patientenindividuell unterschiedlich stark ausgeprägt ist. Bisher steht keine Behandlungsoption zur Verfügung, mit der die Therapieziele einer Remission oder niedrige Krankheitsaktivität bei allen Patienten dauerhaft erreicht werden können. Gründe dafür sind eine nicht ausreichende Wirksamkeit per se, ein Verlust der Wirksamkeit im Behandlungsverlauf, Kontraindikationen und die Entwicklung von Unverträglichkeiten. Es besteht daher weiterhin ein hoher Bedarf an alternativen Behandlungsmöglichkeiten, die eine Langzeittherapie bei stabiler Krankheitskontrolle und einem akzeptablen Sicherheitsprofil ermöglichen (7, 97).

Unter der Therapie mit NSAIDs werden häufig gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit und Durchfall sowie kardiovaskuläre Nebenwirkungen beobachtet (7). In einer Patientenbefragung konnte gezeigt werden, dass 71,4 % aller befragten AS-Patienten schon mehr als vier Jahre NSAID einnehmen und dass 57,3 % dieser Patienten das Präparat während dieser Zeit wegen unzureichender Wirksamkeit oder Nebenwirkungen gewechselt haben (109). Eine systemische Langzeittherapie mit Glukokortikoiden wird bei Patienten mit Achsenskelettbeteiligung nicht empfohlen, lokale Injektionen können allerdings, trotz unzureichender Evidenz für eine Wirksamkeit, bei einer zusätzlichen peripheren Lokalisation erwogen werden (7). Der Einsatz von Sulfasalazin bzw. csDMARDs wird nur bei Patienten mit peripherer Arthritis empfohlen, zum Einsatz von MTX bei dieser Patientenpopulation liegt keine Evidenz vor (7).

Eine Behandlung mit bDMARDs (TNF-Inhibitoren bzw. IL-17-Inhibitoren) zeigt oft eine gute Wirksamkeit, aber bei bis zu 40 % der Patienten ist diese nur unzureichend, was für die betroffenen Patienten erhebliche Schmerzen, verminderte Mobilität und damit verbunden eine signifikante Einschränkung der sozialen Teilhabe und somit auch der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bedeutet (7, 97). Des Weiteren lässt sich durch die Behandlung mit bDMARDs die Knochenneubildung im Sinne einer Verlangsamung zwar beeinflussen, nach aktuellem Kenntnisstand aber nicht in Gänze stoppen (28, 110). Außerdem sollten bei der patientenindividuellen Auswahl eines bDMARDs neben der klinischen Aktivität der verschieden Domänen der Erkrankung und vorhandener Komorbiditäten des Patienten die spezifischen Profile der Kontraindikationen und Nebenwirkungen (z. B. Auftreten oder Reaktivierung von schweren Infektionen wie Tuberkulose oder Hepatitis) der jeweiligen Wirkstoffe berücksichtigt werden. Insgesamt ist das Nutzen-Risiko-Profil der bDMARDs als günstig einzuschätzen (7).

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

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

#### Upadacitinib in der Behandlung der AS

Upadacitinib gehört zur pharmakologischen Klasse der JAK-Inhibitoren. Die Familie der JAK besteht aus vier Mitgliedern, JAK1, JAK2, JAK3 und TYK2, die intrazellulär an der Signaltransduktion verschiedener Zytokine und Wachstumsfaktoren beteiligt sind. Proinflammatorische Zytokine werden bei chronisch-entzündlichen pathologisch überproduziert und spielen auch bei rheumatischen Erkrankungen wie der AS eine zentrale Rolle im Entzündungsgeschehen (44). Upadacitinib ist der erste in der Indikation AS zugelassene JAK-Inhibitor. Im Vergleich zu den bislang verfügbaren medikamentösen Therapieoptionen bietet Upadacitinib als selektiver und reversibler JAK-Inhibitor einen neuartigen Therapieansatz. In humanzellbasierten Assays inhibiert Upadacitinib bevorzugt JAK1- oder JAK1/3-Signalwege im Vergleich zu anderen Zytokin-Signalwegen, die über JAK2-Paare vermittelt werden. Von zytoplasmatischen JAK1-Signalen sind u. a. die entzündungsbedingte Akutphasen-Antwort und die Aktivierung und funktionale Regulation von Synoviozyten und Osteoklasten bzw. der Knochenresorption abhängig (50, 55, 111). Entsprechend stellen besonders JAK1-Inhibitoren effektive Wirkstoffe für eine Behandlung der AS dar. Dagegen sind JAK2-Signale insbesondere für die Blutbildung und die Reifung der roten Blutkörperchen aus Retikulozyten notwendig. In den verschiedenen präklinischen Modellen der RA konnten neben der Abwesenheit von negativen hämatologischen Effekten und ungewollten Auswirkungen auf die humorale Immunität ebenfalls ein bedeutender antiinflammatorischer sowie ein schützender Effekt auf Knorpel und Knochen nachgewiesen werden (112). Ziel der Entwicklung von Upadacitinib war ein optimiertes Nutzen-Risikoprofil mit hoher klinischer Wirksamkeit und einem gut charakterisierten Sicherheitsprofil (112).

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

SELECT-AXIS 1 (M16-098)		
Population	Erwachsene Patienten mit aktiver AS, die auf eine konventionelle Therapie mit mindestens zwei NSAIDs unzureichend angesprochen haben.	
Intervention	Upadacitinib 15 mg vs. Placebo	
primärer Endpunkt	Anteil der Patienten, die zu Woche 14 ein Ansprechen nach ASAS40 zeigen	

SELECT-AXIS 1 (M16-098)	
signifikante	Der primäre Endpunkt wurde erreicht, indem Upadacitinib eine statistisch
Ergebnisse	signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo bezüglich des Ansprechens nach
(primärer	ASAS40 zu Woche 14 zeigte. Zudem wurde eine statistisch signifikante
Endpunkt,	Überlegenheit von Upadacitinib gegenüber Placebo bezüglich Remission (ASAS-PR;
Remission, niedrige	ASDAS inaktive Erkrankung) bzw. niedriger Krankheitsaktivität (ASDAS niedrige
Krankheitsaktivität)	Krankheitsaktivität) zu Woche 14 festgestellt.

AS: ankylosierende Spondyloarthritis; ASAS: Assessment of SpondyloArthritis international Society; ASAS40: 40 % Verbesserung der Assessment of SpondyloArthritis international Society-Kriterien; ASDAS: ankylosing spondylitis disease activity score; NSAID: nicht steroidales Antirheumatikum; PR: partielle Remission

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Upadacitinib in der Indikation AS als Monotherapie wurde in einem robusten Studienprogramm unter anderem mit zwei pivotalen Phase-III-Studien auf verschiedenen Ebenen des Behandlungsalgorithmus untersucht. Darunter sind bDMARD-naive Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine konventionelle Therapie mit NSAIDs sowie Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf mindestens ein bDMARD. Die Patienten erhielten jeweils oral, einmal täglich 15 mg Upadacitinib oder Placebo. Die Placebogruppe erhielt jeweils ab Woche 14 Upadacitinib 15 mg (113, 114).

Das Upadacitinib-Studienprogramm umfasst bislang acht Zulassungsstudien in der RA, PsA und AS mit insgesamt über 4000 Patienten (115-123). Eine Übersicht über die SELECT-AXIS 1-Studie, deren Ergebnisse im Dossier dargestellt werden, ist Tabelle 3-5 zu entnehmen.

Die Studie SELECT-AXIS 1 ist eine randomisierte Phase-III-Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Upadacitinib gegenüber Placebo bei bDMARD-naiven erwachsenen Patienten mit aktiver AS, die auf eine konventionelle Therapie mit mindestens zwei NSAIDs unzureichend angesprochen haben, untersucht wurden (114).

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

#### **Fazit**

Für viele Patienten mit AS sind trotz verfügbarer Therapieoptionen in Form von NSAIDs und bDMARDs (TNF- und 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 sowie der oralen Einnahme eine Bereicherung der Therapielandschaft und zeigt dabei konsistent gute Ansprechraten und ein konstantes Sicherheitsprofil ohne unerwartete Nebenwirkungen.

# 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Upadacitinib ist zugelassen zur Behandlung der aktiven AS bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben (87). Es liegen derzeit nur unzureichende Daten zur Prävalenz und Inzidenz der aktiven AS in Deutschland vor. Die Patientenzahlen werden daher auf der Grundlage einer Routinedatenanalyse der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV), welche dem Modul 3A des Nutzendossiers für Ixekizumab in der Indikation aktive axSpA entnommen wurde, hergeleitet (124). Diese Daten liegen auch dem G-BA Beschluss zu den Patientenzahlen zu Grunde (125). Dem im Modul 3A des Ixekizumab-Dossiers beschriebenen Vorgehen wird in der nachfolgenden Herleitung der Patientenzahlen gefolgt (124).

Die Berechnungen zur Prävalenz und Inzidenz wurden mit Excel durchgeführt und basieren auf gerundeten Zahlen. Anteile in Prozent werden auf maximal drei Nachkommastellen gerundet im Excel-Dokument zur Berechnung verwendet. Angaben zu Patientenzahlen werden immer als gerundete ganze Zahlen dargestellt (126).

#### Prävalenz der AS in Deutschland

Die Prävalenz der aktiven AS bei erwachsenen Patienten wird ausgehend von der Gesamtbevölkerung in Deutschland hergeleitet (Abbildung 8):

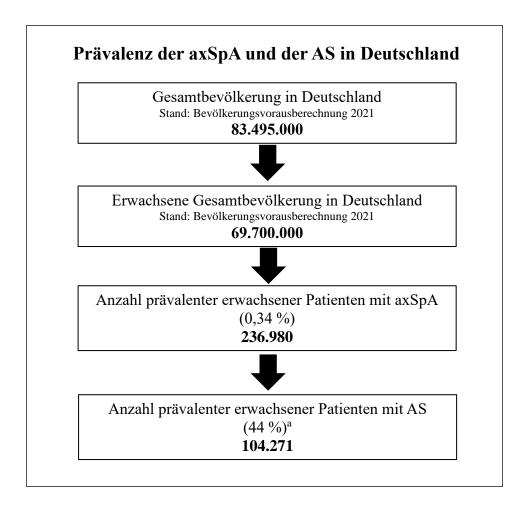


Abbildung 8: Herleitung der Prävalenz der axSpA und der AS in Deutschland a: dies ergibt eine Prävalenzrate der AS von 0,15 % der erwachsen Bevölkerung in Deutschland AS: ankylosierende Spondylitis; axSpA: axiale Spondyloarthritis Quellen: (124, 126-128)

#### Prävalenz der axSpA und der AS in Deutschland

In Deutschland liegt die Prävalenz der axSpA bei 0,34 % der erwachsenen Gesamtbevölkerung (124). Diese Rate ergibt sich aus einer GKV-Routinedatenanalyse, bei der alle Patienten mit einer axSpA-Diagnose im Beobachtungszeitraum 01.01.2018 – 31.12.2018 berücksichtigt wurden (124). In Bezug auf die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2021 von 83.495.000 und unter Berücksichtigung eines Anteils an Erwachsenen von 83 % (69.700.000) entspricht dies einer Anzahl von 236.980 erwachsenen axSpA-Patienten in Deutschland (126, 127). Der Anteil der AS-Patienten an allen axSpA-Patienten wird in der Literatur mit 44 % angegeben und wird auch im Modul 3A des Ixekizumab-Dossiers verwendet um den Anteil der AS-Patienten zu bestimmen (124, 128). Angewendet auf die Anzahl der axSpA-Patienten ergeben sich 104.271 erwachsene Patienten mit AS in Deutschland. Dies entspricht einer Prävalenzrate der AS von 0,15 % in der erwachsenen Bevölkerung (126).

# Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Tabelle 3-6: Prävalenzraten und Patientenzahlen der axSpA in Deutschland aus der GKV Routinedatenanalyse stratifiziert nach Altersklassen und Geschlecht

Alterskategorien	Männlich Weiblich		iblich	Ge	esamt	
	Anzahla	Anteil in %b	Anzahla	Anteil in %b	Anzahl <sup>a</sup>	Anteil in %b
18-19	16	0,23	14	0,31	30	0,26
20-24	88	1,23	55	1,21	143	1,22
25-29	232	3,25	135	2,97	367	3,14
30-34	285	3,99	239	5,25	524	4,48
35-39	420	5,89	306	6,72	726	6,21
40-44	437	6,12	352	7,74	789	6,75
45-49	614	8,60	529	11,62	1.143	9,78
50-54	942	13,20	678	14,90	1.620	13,86
55-59	931	13,04	593	13,03	1.524	13,04
60-64	732	10,25	424	9,32	1.156	9,89
65-69	677	9,48	369	8,11	1.046	8,95
70-74	530	7,43	266	5,84	796	6,81
75-79	687	9,63	274	6,02	961	8,22
80-84	394	5,52	198	4,35	592	5,06
≥ 85	153	2,14	119	2,61	272	2,33
Gesamt	7.138	61,07	4.551	38,93	11.689	100

a: entspricht der Anzahl an Patienten in der GKV Routinedatenanalyse im Modul 3A des Ixekizumab-Dossiers

Quelle: (124)

Wie in Tabelle 3-6 dargestellt, sind die meisten Patienten mit einer axSpA in Deutschland zwischen 45 und 64 Jahre alt. Die insgesamt höhere Prävalenz der axSpA bei Männern, welche in der Literatur beschrieben wird (7, 128), ist auch in der GKV-Routinedatenanalyse (Beobachtungszeitraum: 01.01.2018 – 31.12.2018) im Modul 3A des Ixekizumab-Dossiers abgebildet (124).

#### Inzidenz der AS in Deutschland

Es liegen keine adäquaten Daten zur Inzidenz der axSpA bzw. der AS in Deutschland vor.

b: Geschlechterbezogene Anteile (Summe Männlich = 100% und Summe Weiblich = 100%)

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

Tabelle 3-7: 5-Jahresprognose für die 1-Jahresprävalenz der axSpA und der AS in der deutschen Gesamtbevölkerung

Jahr	Erwachsene Bevölkerung <sup>a</sup>	Prävalenz der axSpA (0,34 %) <sup>b</sup>	Prävalenz der aktiven AS (44 % der axSpA Patienten) <sup>c</sup>
2021	69.700.000	236.980	104.271
2022	69.700.000	236.980	104.271
2023	69.700.000	236.980	104.271
2024	69.600.000	236.640	104.122
2025	69.600.000	236.640	104.122
2026	69.500.000	236.300	103.972

a: Die Werte basieren auf der koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland; Variante 2 Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung (G2, L2, W2) (127)

AS: ankylosierende Spondylitis; GKV: gesetzliche Krankenversicherung

Quellen: (124, 126-128)

Eine Prognose der zukünftigen Prävalenz- und Inzidenzraten kann der Literatur derzeit nicht entnommen werden. Es ist mit gleichbleibenden Raten in den kommenden Jahren zu rechnen (124). Die tatsächlichen Patientenzahlen werden sich somit nur geringfügig aufgrund der sich verändernden Gesamtbevölkerungszahl verändern (Tabelle 3-7).

b: Anteil aus der GKV-Datenanalyse im Modul 3A des Ixekizumab-Dossiers (124)

c: Anteil aus (128)

# 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) <sup>a,b</sup>	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) <sup>a,b</sup>
Upadacitinib	19.120	16.788
	Popul	ation A <sup>a,c</sup>
	12.167	10.683
	Popul	ation B <sup>a,d</sup>
	6.953	6.105

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

AS: ankylosierende Spondylitis; bDMARD: biologisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GKV: gesetzliche Krankenversicherung

b: Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit aktiver AS, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.

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

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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Upadacitinib ist zugelassen zur Behandlung der aktiven AS bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben (87). Die Zielpopulation wird in zwei Patientenpopulationen unterteilt (Tabelle 3-8). Im Folgenden werden die einzelnen Schritte zur Herleitung der Zielpopulation sowie der Populationen A und B beschrieben. Wie für die Herleitung der Prävalenz und Inzidenz der AS in Deutschland werden auch für die Herleitung der Zielpopulation die Annahmen aus der GKV-Routinedatenanalyse im Modul 3A des Ixekizumab-Dossiers herangezogen (124). Die Annahmen und Anteile sowie die daraus resultierenden Patientenzahlen wurden vom G-BA in seinem Beschluss zum Ixekizumab-Dossier (2021) akzeptiert (125, 129)

# Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit aktiver AS, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben

Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation sowie in den Populationen A und B in der Gesamtbevölkerung bzw. in der GKV werden nachfolgend ausgehend von der Anzahl prävalenter erwachsener Patienten mit AS hergeleitet (Abbildung 9):

# Herleitung der Anzahl der Patienten in den Populationen A und B und der Zielpopulation

Anzahl prävalenter erwachsener Patienten mit AS in der Gesamtbevölkerung

104.271



Anzahl prävalenter erwachsener Patienten mit aktiver AS unter bDMARD-Therapie (16,67 %)

> in der Gesamtbevölkerung 17.382 in der GKV (87,8 %) 15.261



## **Population A:**

Erwachsene Patienten mit aktiver AS, die auf eine vorangegangene konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben Anteil aus der Literatur: 70 %

in der Gesamtbevölkerung
12.167
in der GKV (87,8 %)
10.683

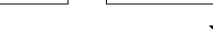


Stand: 29.01.2021

# **Population B:**

Erwachsene Patienten mit aktiver AS, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen haben Anteil aus der Literatur: 40 %

in der Gesamtbevölkerung **6.953** in der GKV (87,8 %) **6.105** 



## Zielpopulation

Erwachsene Patienten mit aktiver AS, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.

in der Gesamtbevölkerung 19.120 in der GKV (87,8 %)

16.788

Abbildung 9: Ableitung der Anzahl der Patienten bzw. der GKV-Patienten in den Populationen A und B und der Zielpopulation

AS: ankylosierende Spondylitis; GKV: gesetzliche Krankenversicherung

Quelle: (124, 126)

Die verschiedenen Schritte der Herleitung der Patientenzahlen der Population A werden im Folgenden detailliert beschrieben.

1. Schritt: Prävalenz erwachsener Patienten mit aktiver AS, unter bDMARD-Therapie
In der GKV-Routinedatenanalyse im Modul 3A des Ixekizumab-Dossiers wurde ein Anteil von
16,67 % aller prävalenten erwachsenen Patienten mit AS unter bDMARD-Therapie
bestimmt (124). Dieser Anteil wird zur Bestimmung von Patienten mit aktiver AS, die auf eine
Erstlinientherapie unzureichend angesprochen haben, verwendet. Hochgerechnet ergibt dies
17.382 prävalente erwachsene Patienten mit aktiver AS unter bDMARD-Therapie in der
Gesamtbevölkerung bzw. 15.261 Patienten in der GKV (87,8 %) (126). Wie auch im
Ixekizumab-Dossier dargestellt, kann es sich um eine Unterschätzung handeln, da Patienten,
die auf eine konventionelle Therapie unzureichend ansprechen und für eine bDMARD-

2. Schritt: Prävalenz der erwachsenen Patienten mit aktiver AS, die auf eine vorangegangene konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben (Population A)

Therapie in Frage kommen, diese jedoch nicht erhalten, nicht betrachtet werden.

Der Anteil der bDMARD-naiven Patienten, operationalisiert als Patienten mit adäquatem Ansprechen auf eine erstmalige bDMARD-Therapie, wurde im Modul 3A des Ixekizumab Dossiers mit 60 – 70 % aller Patienten unter bDMARD-Therapie angegeben (124). Im G-BA Beschluss wurde aufgrund einer tendenziellen Unterschätzung nur die Obergrenze der bDMARD-naiven Patienten akzeptiert (125, 129, 130). Angewendet ergeben sich daher 12.167 Patienten in der Gesamtbevölkerung bzw. 10.683 Patienten in der GKV (87,8 %) (126).

3. Schritt: Prävalenz der erwachsenen Patienten mit aktiver AS, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen haben (Population B)

Im Modul 3A des Ixekizumab-Dossiers wurde der Anteil der bDMARD-erfahrenen Patienten, operationalisiert als Patienten, die auf eine vorangegangene bDMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben, mit 30 – 40 % aller Patienten unter bDMARD-Therapie angegeben (124). Im G-BA Beschluss wurde aufgrund einer tendenziellen Unterschätzung nur die Obergrenze der bDMARD-erfahrenen Patienten akzeptiert (125, 129, 130). Angewendet ergeben sich daher 6.953 Patienten in der Gesamtbevölkerung bzw. 6.105 Patienten in der GKV (87,8 %) (126).

4. Schritt: Die Summe der Populationen A und B ergibt die Patientenzahl in der Zielpopulation von Upadacitinib in der Indikation AS

Die Zielpopulation ergibt sich als Summe aus den beiden Populationen A und B. Angewendet ergeben sich 19.120 Patienten in der Gesamtbevölkerung bzw. 16.788 Patienten in der GKV (87,8 %) (126).

# 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Upadacitinib	Population A:  Erwachsene Patienten mit aktiver AS, die auf eine vorangegangene konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben (bDMARD-naive Patienten)	nicht belegt	10.683
Upadacitinib	Population B: Erwachsene Patienten mit aktiver AS, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen haben (bDMARD-erfahrene Patienten)	nicht belegt	6.105

AS: ankylosierende Spondylitis; bDMARD: biologisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Es konnten keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien vorgelegt werden, ein Zusatznutzen ist somit weder für Population A noch für Population B belegt.

## 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.3 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der

Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im

Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

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

Zur Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs wurden vorwiegend Übersichtsartikel, aber auch die aktuellen Versionen der deutschen S3-Leitlinie sowie der ASAS-EULAR-Leitlinie verwendet. Eine systematische Literaturrecherche wurde hingegen nicht durchgeführt. Ergänzend wurden Fachinformationen der entsprechend angeführten Wirkstoffe herangezogen.

#### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

- 1. Duba AS, Mathew SD. The Seronegative Spondyloarthropathies. Prim Care. 2018;45(2):271-87.
- 2. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. Ann Rheum Dis. 2011;70(1):25-31.
- 3. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. Ann Rheum Dis. 2009;68(6):777-83.
- 4. Khan MA. Chapter 5: Spondyloarthropathies. In: Hunder GG, ed. Atlas of Rheumatology. 2 ed. Philadelphia, PA: Current Medicine, Inc.; 5.1-5.24. 2001.

- 5. Proft F, Poddubnyy D. Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis: recent insights and impact of new classification criteria. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2018;10(5-6):129-39.
- 6. Syrbe U. Neues zur Pathophysiologie der Spondyloarthritis. Akt Rheumatol. 2019;44:315-20.
- 7. Kiltz U, Braun J, Becker A, Chenot JF, Dreimann M, Hammel L, et al. Langfassung zur S3-Leitlinie Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen, Update 2019: Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) und der beteiligten medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften und weiterer Organisationen. Z Rheumatol. 2019;78(Suppl 1):3-64.
- 8. Sieper J, Braun J, Dougados M, Baeten D. Axial spondyloarthritis. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15013.
- 9. Zhu W, He X, Cheng K, Zhang L, Chen D, Wang X, et al. Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments. Bone Res. 2019;7:22.
- 10. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2017;76(6):978-91.
- 11. Braun J, Pincus T. Mortality, course of disease and prognosis of patients with ankylosing spondylitis. Clinical and experimental rheumatology. 2002;20(6 Suppl 28):S16-22.
- 12. Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. Arthritis Rheum. 1998;41(1):58-67.
- 13. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. Ann Rheum Dis. 2002;61 Suppl 3:iii8-18.
- 14. Brophy S, Calin A. Ankylosing spondylitis: interaction between genes, joints, age at onset, and disease expression. J Rheumatol. 2001;28(10):2283-8.
- 15. Furst DE, Louie JS. Targeting inflammatory pathways in axial spondyloarthritis. Arthritis Res Ther. 2019;21(1):135.
- 16. Brown MA. Progress in the genetics of ankylosing spondylitis. Brief Funct Genomics. 2011;10(5):249-57.
- 17. Kulski JK, Shiina T, Dijkstra JM. Genomic Diversity of the Major Histocompatibility Complex in Health and Disease. Cells. 2019;8(10).
- 18. Simone D, Al Mossawi MH, Bowness P. Progress in our understanding of the pathogenesis of ankylosing spondylitis. Rheumatology (Oxford). 2018;57(suppl\_6):vi4-vi9.
- 19. Coates LC, Baraliakos X, Blanco FJ, Blanco-Morales E, Braun J, Chandran V, et al. The phenotype of axial spondyloarthritis: is it dependent on HLA-B27 status? Arthritis Care Res (Hoboken). 2020.
- 20. Arevalo M, Lopez-Medina C, Moreno Martinez-Losa M, Molto A, Font P, Collantes-Estevez E, et al. Role of HLA-B27 in the comorbidities observed in Axial Spondyloarthritis: Data from COMOSPA. Joint Bone Spine. 2020.
- 21. Jah N, Jobart-Malfait A, Ermoza K, Noteuil A, Chiocchia G, Breban M, et al. HLA-B27 Subtypes Predisposing to Ankylosing Spondylitis Accumulate in an Endoplasmic Reticulum-Derived Compartment Apart From the Peptide-Loading Complex. Arthritis Rheumatol. 2020.

- 22. Jung JH, Bang CH, Seok H, Choi SJ, Song GG. Clinical Findings of Ankylosing Spondylitis With and Without Human Leukocyte Antigen (HLA)-B27 and HLA-B51. Ann Acad Med Singap. 2019;48(10):321-9.
- 23. Liu CH, Raj S, Chen CH, Hung KH, Chou CT, Chen IH, et al. HLA-B27-mediated activation of TNAP phosphatase promotes pathogenic syndesmophyte formation in ankylosing spondylitis. J Clin Invest. 2019;129(12):5357-73.
- 24. Xu H, Yin J. HLA risk alleles and gut microbiome in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2019;33(6):101499.
- 25. Tsui FW, Tsui HW, Akram A, Haroon N, Inman RD. The genetic basis of ankylosing spondylitis: new insights into disease pathogenesis. Appl Clin Genet. 2014;7:105-15.
- 26. Cortes A, Maksymowych WP, Wordsworth BP, Inman RD, Danoy P, Rahman P, et al. Association study of genes related to bone formation and resorption and the extent of radiographic change in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2015;74(7):1387-93.
- 27. Hamersma J, Cardon LR, Bradbury L, Brophy S, van der Horst-Bruinsma I, Calin A, et al. Is disease severity in ankylosing spondylitis genetically determined? Arthritis Rheum. 2001;44(6):1396-400.
- 28. Tam LS, Gu J, Yu D. Pathogenesis of ankylosing spondylitis. Nat Rev Rheumatol. 2010;6(7):399-405.
- 29. Gracey E, Burssens A, Cambre I, Schett G, Lories R, McInnes IB, et al. Tendon and ligament mechanical loading in the pathogenesis of inflammatory arthritis. Nat Rev Rheumatol. 2020;16(4):193-207.
- 30. Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. Rheumatology international. 2003;23(2):61-6.
- 31. Jaakkola E, Herzberg I, Laiho K, Barnardo MC, Pointon JJ, Kauppi M, et al. Finnish HLA studies confirm the increased risk conferred by HLA-B27 homozygosity in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2006;65(6):775-80.
- 32. Stolwijk C, van Onna M, Boonen A, van Tubergen A. Global Prevalence of Spondyloarthritis: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2016;68(9):1320-31.
- 33. Su J, Cui L, Yang W, Shi H, Jin C, Shu R, et al. Baseline high-sensitivity C-reactive protein predicts the risk of incident ankylosing spondylitis: Results of a community-based prospective study. PLoS One. 2019;14(2):e0211946.
- 34. Appel H, Sieper J. Spondyloarthritis at the crossroads of imaging, pathology, and structural damage in the era of biologics. Curr Rheumatol Rep. 2008;10(5):356-63.
- 35. Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis. N Engl J Med. 2016;375(13):1303.
- 36. Sieper J, Appel H, Braun J, Rudwaleit M. Critical appraisal of assessment of structural damage in ankylosing spondylitis: implications for treatment outcomes. Arthritis Rheum. 2008;58(3):649-56.
- 37. Lories RJ, McInnes IB. Primed for inflammation: enthesis-resident T cells. Nat Med. 2012;18(7):1018-9.
- 38. Lubberts E. The IL-23-IL-17 axis in inflammatory arthritis. Nat Rev Rheumatol. 2015;11(7):415-29.
- 39. McGonagle DG, McInnes IB, Kirkham BW, Sherlock J, Moots R. The role of IL-17A in axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis: recent advances and controversies. Ann Rheum Dis. 2019;78(9):1167-78.

- 40. Orsolini G, Bertoldi I, Rossini M. Osteoimmunology in rheumatoid and psoriatic arthritis: potential effects of tofacitinib on bone involvement. Clin Rheumatol. 2020;39(3):727-36.
- 41. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. N Engl J Med. 2017;376(10):957-70.
- 42. Schett G, Lories RJ, D'Agostino MA, Elewaut D, Kirkham B, Soriano ER, et al. Enthesitis: from pathophysiology to treatment. Nat Rev Rheumatol. 2017;13(12):731-41.
- 43. Sieper J, Poddubnyy D, Miossec P. The IL-23-IL-17 pathway as a therapeutic target in axial spondyloarthritis. Nat Rev Rheumatol. 2019;15(12):747-57.
- 44. Veale DJ, McGonagle D, McInnes IB, Krueger JG, Ritchlin CT, Elewaut D, et al. The rationale for Janus kinase inhibitors for the treatment of spondyloarthritis. Rheumatology (Oxford). 2019;58(2):197-205.
- 45. Kragstrup TW, Andersen T, Heftdal LD, Hvid M, Gerwien J, Sivakumar P, et al. The IL-20 Cytokine Family in Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis. Front Immunol. 2018;9:Article 2226.
- 46. Raychaudhuri SK, Raychaudhuri SP. Janus kinase/signal transducer and activator of transcription pathways in spondyloarthritis. Curr Opin Rheumatol. 2017;29(4):311-6.
- 47. Murphy K, Weaver C. Chapter 16: Manipulation of the immune response. Janeway's Immunobiology 9th ed. New York: Garland Science; 2017. S. 701-48.
- 48. Kiu H, Nicholson SE. Biology and significance of the JAK/STAT signalling pathways. Growth Factors. 2012;30(2):88-106.
- 49. O'Shea JJ, Schwartz DM, Villarino AV, Gadina M, McInnes IB, Laurence A. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. Annu Rev Med. 2015;66:311-28.
- 50. Schwartz DM, Bonelli M, Gadina M, O'Shea JJ. Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases. Nat Rev Rheumatol. 2016;12(1):25-36.
- 51. Schindler C, Levy DE, Decker T. JAK-STAT signaling: from interferons to cytokines. J Biol Chem. 2007;282(28):20059-63.
- 52. Shuai K, Liu B. Regulation of JAK-STAT signalling in the immune system. Nat Rev Immunol. 2003;3(11):900-11.
- 53. Gao Q, Liang X, Shaikh AS, Zang J, Xu W, Zhang Y. JAK/STAT Signal Transduction: Promising Attractive Targets for Immune, Inflammatory and Hematopoietic Diseases. Curr Drug Targets. 2018;19(5):487-500.
- 54. Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ. Janus kinases in immune cell signaling. Immunol Rev. 2009;228(1):273-87.
- 55. Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, Ward M, Gadina M, O'Shea JJ. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. Nat Rev Drug Discov. 2017;16:843.
- 56. Adachi K, Davis MM. T-cell receptor ligation induces distinct signaling pathways in naive vs. antigen-experienced T cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011;108(4):1549-54.
- 57. Clark JD, Flanagan ME, Telliez JB. Discovery and development of Janus kinase (JAK) inhibitors for inflammatory diseases. J Med Chem. 2014;57(12):5023-38.
- 58. Guschin D, Rogers N, Briscoe J, Witthuhn B, Watling D, Horn F, et al. A major role for the protein tyrosine kinase JAK1 in the JAK/STAT signal transduction pathway in response to interleukin-6. EMBO J. 1995;14(7):1421-9.
- 59. Ivashkiv LB, Donlin LT. Regulation of type I interferon responses. Nat Rev Immunol. 2014;14(1):36-49.

- 60. Sanjabi S, Zenewicz LA, Kamanaka M, Flavell RA. Anti-inflammatory and proinflammatory roles of TGF-beta, IL-10, and IL-22 in immunity and autoimmunity. Curr Opin Pharmacol. 2009;9(4):447-53.
- 61. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. Lancet. 2007;369(9570):1379-90.
- 62. Rojas-Vargas M, Munoz-Gomariz E, Escudero A, Font P, Zarco P, Almodovar R, et al. First signs and symptoms of spondyloarthritis--data from an inception cohort with a disease course of two years or less (REGISPONSER-Early). Rheumatology (Oxford). 2009;48(4):404-9.
- 63. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. Lancet. 2017;390(10089):73-84.
- 64. Stolwijk C, van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD, Boonen A. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. Ann Rheum Dis. 2015;74(1):65-73.
- 65. Garrido-Cumbrera M, Poddubnyy D, Gossec L, Galvez-Ruiz D, Bundy C, Mahapatra R, et al. The European Map of Axial Spondyloarthritis: Capturing the Patient Perspective-an Analysis of 2846 Patients Across 13 Countries. Curr Rheumatol Rep. 2019;21(5):19.
- 66. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Spondyloarthritis in over 16s: diagnosis and management. NICE guideline. 2017. Verfügbar unter: <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ng65/resources/spondyloarthritis-in-over-16s-diagnosis-and-management-pdf-1837575441349">https://www.nice.org.uk/guidance/ng65/resources/spondyloarthritis-in-over-16s-diagnosis-and-management-pdf-1837575441349</a>. [Zugriff am: 27.11.2020]
- 67. Magrey M, Yi E, Wolin D, Price M, Chirila C, Davenport E, et al. SAT0338. Delayed diagnosis of ankylosing spondylitis: results from a survey of 1690 US physicians from 10 specialties. Ann Rheum Dis. 2019;78(suppl 2):1247-9.
- 68. Poddubnyy D, van Tubergen A, Landewe R, Sieper J, van der Heijde D, Assessment of SpondyloArthritis international S. Development of an ASAS-endorsed recommendation for the early referral of patients with a suspicion of axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2015;74(8):1483-7.
- 69. Navarro-Compan V. An Update on Diagnosis and Classification of Axial Spondyloarthritis. Curr Rheumatol Rep. 2019;21(8):39.
- 70. Robinson PC, Brown MA. The window of opportunity: a relevant concept for axial spondyloarthritis. Arthritis Res Ther. 2014;16(3):109.
- 71. Seo MR, Baek HL, Yoon HH, Ryu HJ, Choi HJ, Baek HJ, et al. Delayed diagnosis is linked to worse outcomes and unfavourable treatment responses in patients with axial spondyloarthritis. Clin Rheumatol. 2015;34(8):1397-405.
- 72. Wendling D, Claudepierre P, Prati C. Early diagnosis and management are crucial in spondyloarthritis. Joint Bone Spine. 2013;80(6):582-5.
- 73. Wenker KJ, Quint JM. Ankylosing Spondylitis. StatPearls. Treasure Island (FL)2020.
- 74. Zochling J, Braun J. Assessment of ankylosing spondylitis. Clinical and experimental rheumatology. 2005;23(5 Suppl 39):S133-41.
- 75. Neumann E, Frommer K, Diller M, Müller-Ladner U. [Rheumatoid arthritis]. Z Rheumatol. 2018;77(9):769-75. Rheumatoide Arthritis.
- 76. de Winter JJ, van Mens LJ, van der Heijde D, Landewe R, Baeten DL. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. Arthritis Res Ther. 2016;18:196.
- 77. Dubreuil M, Deodhar AA. Axial spondyloarthritis classification criteria: the debate continues. Curr Opin Rheumatol. 2017;29(4):317-22.

- 78. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. Arthritis Rheum. 1984;27(4):361-8.
- 79. Deodhar A. Axial spondyloarthritis criteria and modified NY criteria: issues and controversies. Clin Rheumatol. 2014;33(6):741-7.
- 80. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision German Modification (ICD-10-GM). Version 2021. 2021. Verfügbar unter: <a href="https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2021/">https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2021/</a>. [Zugriff am: 01.12.2020]
- 81. Ward MM. Outcomes in ankylosing spondylitis: what makes the assessment of treatment effects in ankylosing spondylitis different? Ann Rheum Dis. 2006;65 Suppl 3:iii25-8.
- 82. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. J Rheumatol. 1994;21(12):2286-91.
- 83. Lukas C, Landewé R, Sieper J, Dougados M, Davis J, Braun J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2009;68(1):18-24.
- 84. van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, Sieper J, Van den Bosch F, Listing J, et al. ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2009;68(12):1811-8.
- 85. Machado P, Landewé R, Lie E, Kvien TK, Braun J, Baker D, et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. Ann Rheum Dis. 2011;70(1):47-53.
- 86. Machado PM, Landewé R, Heijde DV. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): 2018 update of the nomenclature for disease activity states. Ann Rheum Dis. 2018;77(10):1539-40.
- 87. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation RINVOQ® 15 mg Retardtabletten (Upadacitinib). Stand: Januar 2021.
- 88. Baeten D, Sieper J, Braun J, Baraliakos X, Dougados M, Emery P, et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. N Engl J Med. 2015;373(26):2534-48.
- 89. Davis JC, Jr., Van Der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. Arthritis Rheum. 2003;48(11):3230-6.
- 90. Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, Braun J, Maksymowych WP, Citera G, et al. Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: a multicenter, randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheumatol. 2014;66(8):2091-102.
- 91. Inman RD, Davis JC, Jr., Heijde D, Diekman L, Sieper J, Kim SI, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. Arthritis Rheum. 2008;58(11):3402-12.
- 92. Lambert RG, Salonen D, Rahman P, Inman RD, Wong RL, Einstein SG, et al. Adalimumab significantly reduces both spinal and sacroiliac joint inflammation in patients with ankylosing spondylitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebocontrolled study. Arthritis Rheum. 2007;56(12):4005-14.

- 93. Landewe R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. Ann Rheum Dis. 2014;73(1):39-47.
- 94. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Maksymowych WP, Scott BB, Boice JA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, sixteen-week study of subcutaneous golimumab in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis. Arthritis Rheumatol. 2015;67(10):2702-12.
- 95. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, Maksymowych WP, Brown MA, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). Ann Rheum Dis. 2013;72(6):815-22.
- 96. Dougados M, Wei JC, Landewé R, Sieper J, Baraliakos X, Van den Bosch F, et al. Efficacy and safety of ixekizumab through 52 weeks in two phase 3, randomised, controlled clinical trials in patients with active radiographic axial spondyloarthritis (COAST-V and COAST-W). Ann Rheum Dis. 2020;79(2):176-85.
- 97. Kiltz U, Braun J. Aktuelle Therapie der axialen Spondyloarthritis Klinische Wirksamkeit. Z Rheumatol. 2020;79(1):13-22. Aktuelle Therapie der axialen Spondyloarthritis: Klinische Wirksamkeit.
- 98. Smolen JS, Schöls M, Braun J, Dougados M, FitzGerald O, Gladman DD, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. Ann Rheum Dis. 2018;77(1):3-17.
- 99. Smolen JS, Braun J, Dougados M, Emery P, Fitzgerald O, Helliwell P, et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis. 2014;73(1):6-16.
- 100. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen (Adalimumab). Stand: November 2020.
- 101. Janssen Biologics B.V. Fachinformation Simponi<sup>®</sup> 50 mg Injektionslösung. Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze (Golimumab). Stand: Oktober 2020.
- 102. Janssen Biologics B.V. Fachinformation Simponi<sup>®</sup> 100 mg Injektionslösung. Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze (Golimumab). Stand: Oktober 2020.
- 103. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Enbrel® 25 mg/50 mg Injektionslösung im Fertigpen (Etanercept). Stand: September 2020.
- 104. Janssen Biologics B.V. Fachinformation Remicade<sup>®</sup> 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Infliximab). Stand: Oktober 2020.
- 105. UCB Pharma S.A. Fachinformation Cimzia<sup>®</sup> 200 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Certolizumab Pegol). Stand: Juli 2020.
- 106. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Taltz<sup>®</sup> 80 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze /80 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Ixekizumab). Stand: Juni 2020.
- 107. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Cosentyx<sup>®</sup> 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Secukinumab). Stand: September 2020.
- 108. Navarro-Compan V, Plasencia-Rodriguez C, de Miguel E, Diaz Del Campo P, Balsa A, Gratacos J. Switching biological disease-modifying antirheumatic drugs in patients with axial spondyloarthritis: results from a systematic literature review. RMD open. 2017;3(2):e000524.

- 109. Zochling J, Bohl-Buhler MH, Baraliakos X, Feldtkeller E, Braun J. Nonsteroidal antiinflammatory drug use in ankylosing spondylitis--a population-based survey. Clin Rheumatol. 2006;25(6):794-800.
- 110. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. Lancet. 2011;377(9783):2127-37.
- 111. Menet CJ, Mammoliti O, Lopez-Ramos M. Progress toward JAK1-selective inhibitors. Future Med Chem. 2015;7(2):203-35.
- 112. Parmentier JM, Voss J, Graff C, Schwartz A, Argiriadi M, Friedman M, et al. In vitro and in vivo characterization of the JAK1 selectivity of upadacitinib (ABT-494). BMC Rheumatology. 2018;2(23):1-11.
- 113. AbbVie Inc. Clinical Study Protocol M19-944. A Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Program to Evaluate Efficacy and Safety of Upadacitinib in Adult Subjects with Axial Spondyloarthritis. 2020.
- 114. AbbVie Inc. Clinical Study Report Interim M16-098. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Safety and Efficacy of Upadacitinib in Subjects with Active Ankylosing Spondylitis. 2020.
- van der Heijde D, Song IH, Pangan AL, Deodhar A, van den Bosch F, Maksymowych WP, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebocontrolled, phase 2/3 trial. Lancet. 2019;394(10214):2108-17.
- 116. Fleischmann R, Pangan AL, Song IH, Mysler E, Bessette L, Peterfy C, et al. Upadacitinib Versus Placebo or Adalimumab in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III, Double-Blind, Randomized Controlled Trial. Arthritis Rheumatol. 2019;71(11):1788-800.
- 117. Fleischmann RM, Genovese MC, Enejosa JV, Mysler E, Bessette L, Peterfy C, et al. Safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis over 48 weeks with switch to alternate therapy in patients with insufficient response. Ann Rheum Dis. 2019;78(11):1454-62.
- 118. Burmester GR, Kremer JM, Van den Bosch F, Kivitz A, Bessette L, Li Y, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2018;391(10139):2503-12.
- 119. Genovese MC, Fleischmann R, Combe B, Hall S, Rubbert-Roth A, Zhang Y, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial. Lancet. 2018;391(10139):2513-24.
- 120. Smolen JS, Pangan AL, Emery P, Rigby W, Tanaka Y, Vargas JI, et al. Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study. Lancet. 2019;393(10188):2303-11.
- 121. Genovese MC, Lertratanakul A, Anderson J, Papp K, Tillett W, Van den Bosch F, et al. OP0223 EFFICACY AND SAFETY OF UPADACITINIB IN PATIENTS WITH ACTIVE PSORIATIC ARTHRITIS AND INADEQUATE RESPONSE TO BIOLOGIC DISEASE-MODIFYING ANTI-RHEUMATIC DRUGS (SELECT-PSA-2): A DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED CONTROLLED PHASE 3 TRIAL. Annals of the Rheumatic Diseases. 2020;79(Suppl 1):139.
- 122. McInnes I, Anderson J, Magrey M, Merola JF, Liu Y, Kishimoto M, et al. LB0001 Efficacy and Safety of Upadacitinib versus Placebo and Adalimumab in Patients with

- active Psoriatic arthritis and inadequate response to non-biologic disease-modifying anti-theumatic drugs (Select-PsA-1): A double-blind, randomized controlled phase 3 trial. Annals of the Rheumatic Diseases. 2020;79(Suppl 1):16.
- 123. Vollenhoven Rv, Takeuchi T, Pangan A, Friedman A, Chen S, Rischmueller M, et al. THU0197 MONOTHERAPY WITH UPADACITINIB IN MTX-NAÏVE PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: RESULTS AT 48 WEEKS FROM THE SELECT-EARLY STUDY. Annals of the Rheumatic Diseases. 2019;78(Suppl 2):376.
- 124. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Modul 3A Ixekizumab (Taltz®). 2020. Verfügbar unter: <a href="https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3884/2020-07-23">https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3884/2020-07-23</a> Modul 3A Ixekizumab.pdf. [Zugriff am: 19.01.2021]
- 125. Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ixekizumab (neues Anwendungsgebiet: Axiale Spondyloarthritis). 2021. Verfügbar unter: <a href="https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4668/2021-01-21\_AM-RL-XII\_Ixekizumab\_D-569.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4668/2021-01-21\_AM-RL-XII\_Ixekizumab\_D-569.pdf</a>. [Zugriff am: 21.01.2021]
- 126. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Herleitung der Zielpopulation Epidemiologische Berechnungen. 2020.
- 127. DESTATIS-Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand. 2020. Verfügbar unter: <a href="https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/">https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/</a>. [Zugriff am: 01.12.2020]
- 128. Braun J, Mosch T, Fischer I, Kiltz U. Identifikation von Patienten mit axialer Spondyloarthritis in der Primärversorgung (AWARE-Studie). Z Rheumatol. 2019;78(6):568-76.
- 129. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ixekizumab (neues Anwendungsgebiet: Axiale Spondyloarthritis). 2021. Verfügbar unter: <a href="https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7241/2021-01-21\_AM-RL-XII\_Ixekizumab\_D-569\_TrG.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7241/2021-01-21\_AM-RL-XII\_Ixekizumab\_D-569\_TrG.pdf</a>. [Zugriff am: 21.01.2021]
- 130. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte Nr. 1019 Ixekizumab (axiale Spondyloarthritis) Addendum zum Auftrag A20-66 2021. Verfügbar unter: <a href="https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4093/2021-01-21\_AM-RL-XII\_Ixekizumab\_D-569\_Addendum.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4093/2021-01-21\_AM-RL-XII\_Ixekizumab\_D-569\_Addendum.pdf</a>. [Zugriff am: 22.01.2021]

# 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-17 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

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

## 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage pro Jahr an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
zu bewertendes Arzneimitte	el			
Upadacitinib	Zielpopulation (Population A/B)	kontinuierlich: 1 x täglich 15 mg p.o.	365	1
zweckmäßige Vergleichsthe	rapie			
Adalimumab	Population A/B	kontinuierlich: 1 x alle zwei Wochen 40 mg s.c.	26,1	1
Certolizumab pegol	Population A/B	kontinuierlich: 1 x alle zwei Wochen 200 mg s.c. <sup>a</sup>	26,1	1
Etanercept	Population A/B	kontinuierlich: 1 x wöchentlich 50 mg s.c. <sup>b</sup>	52,1	1
Golimumab	Population A/B	kontinuierlich: 1 x monatlich 50 mg s.c. 100 mg s.c.	12	1
Infliximab	Population A/B	kontinuierlich: 1 x alle sechs bis acht Wochen 5 mg/kg i.v. <sup>d</sup>	6,5 – 8,7	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Secukinumab	Population A/B	kontinuierlich: 1 x monatlich 150 mg s.c. 300 mg s.c.e	12	1

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

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

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

- a: Alternativ können alle vier Wochen 400 mg gegeben werden (13 Behandlungen).
- b: Alternativ können zweimal wöchentlich 25 mg gegeben werden (104,3 Behandlungen).
- c: Bei Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 100 kg, die nach 3 oder 4 Dosen kein ausreichendes klinisches Ansprechen erzielen, ist unter Berücksichtigung des erhöhten Risikos für bestimmte schwerwiegende Nebenwirkungen eine Erhöhung der Dosis auf 100 mg einmal monatlich abzuwägen.
- d: Infliximab kann als Erhaltungstherapie auch subkutan angewendet werden. Die Darstellung in der Kostenberechnung beschränkt sich auf die festbetragsgeregelte intravenöse Infusionstherapie.
- e: Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg monatlich. Basierend auf dem klinischen Ansprechen kann die Dosis auf 300 mg erhöht werden.

AS: ankylosierende Spondylitis; bDMARD: biologisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; i.v.: intravenös; p.o.: peroral; s.c.: subkutan

Quelle: (1)

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

Bei der AS handelt es sich um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf. Dementsprechend werden im vorliegenden Dossier nur die Kosten für eine Erhaltungstherapie dargestellt, initiale Induktionsschemata bleiben für die Kostendarstellung unberücksichtigt. Aufgrund des chronischen Charakters der Erkrankung ist die Therapie zudem zeitlich nicht begrenzt, sodass für keines der Arzneimittel eine maximale Anwendungsdauer angegeben wird. Dieses Vorgehen wurde in vorangegangen Verfahren in der Indikation AS bereits vom G-BA akzeptiert (2).

#### Zu bewertendes Arzneimittel

#### **Upadacitinib**

Upadacitinib wird angewendet zur Behandlung der aktiven AS bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben. Upadacitinib soll

kontinuierlich einmal täglich bis zum Verlust der Wirkung oder bis zum Auftreten von Unverträglichkeiten eingenommen werden. Die empfohlene Dosis beträgt 15 mg (3).

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### Adalimumab

Adalimumab ist indiziert zur Behandlung der schweren aktiven AS bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben. Die empfohlene Dosis beträgt 40 mg einmal alle zwei Wochen als subkutane Injektion. Entsprechend wird von 26,1 Behandlungen pro Jahr ausgegangen (4).

#### Certolizumab pegol

Certolizumab pegol ist angezeigt für die Behandlung von Erwachsenen mit schwerer, aktiver AS, die ungenügend auf NSAIDs angesprochen haben oder die eine Intoleranz gegenüber NSAIDs besitzen. Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 200 mg alle zwei Wochen oder 400 mg alle vier Wochen als subkutane Injektion. Entsprechend wird von 26,1 Behandlungen pro Jahr á 200 mg (bzw. 13 Behandlungen pro Jahr á 400 mg) ausgegangen (5).

# Etanercept

Etanercept ist indiziert zur Behandlung der schweren aktiven AS bei Erwachsenen, die unzureichend auf eine konventionelle Behandlung angesprochen haben. Die empfohlene Dosis beträgt einmal wöchentlich 50 mg oder zweimal wöchentlich 25 mg als subkutane Injektion. Entsprechend wird von 52,1 Behandlungen pro Jahr á 50 mg (bzw. 104,3 Behandlungen pro Jahr á 25 mg) ausgegangen (6).

#### **Golimumab**

Golimumab ist angezeigt zur Behandlung der schweren, aktiven AS bei Erwachsenen, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben. Die empfohlene Dosis beträgt 50 mg pro Monat als subkutane Injektion. Entsprechend wird von 12 Behandlungen pro Jahr ausgegangen. Bei Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 100 kg, die nach 3 oder 4 Dosen kein ausreichendes klinisches Ansprechen erzielen, ist eine Erhöhung der Dosis auf 100 mg einmal monatlich abzuwägen, wobei das erhöhte Risiko für das Auftreten bestimmter schwerwiegender Nebenwirkungen unter der 100 mg-Dosis im Vergleich zur 50 mg-Dosis zu berücksichtigen ist (7, 8).

# *Infliximab*

Infliximab ist indiziert zur Behandlung der schwerwiegenden, aktiven AS bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben. Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 5 mg/kg alle sechs bis acht Wochen als intravenöse Infusion. Entsprechend wird von 6,5 –8,7 Behandlungen pro Jahr ausgegangen (9).

#### Secukinumab

Secukinumab ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver AS, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben. Die empfohlene Dosis beträgt

150 mg monatlich als subkutane Injektion. Basierend auf dem klinischen Ansprechen kann die Dosis auf 300 mg erhöht werden. Entsprechend wird von 12 Behandlungen pro Jahr ausgegangen (10).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-10). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
zu bewertendes Arzneimittel			
Upadacitinib	Zielpopulation (Population A/B)	kontinuierlich: 1 x täglich 15 mg p.o.	365
zweckmäßige Vergleichsthera	pie		
Adalimumab	Population A/B	kontinuierlich: 1 x alle zwei Wochen 40 mg s.c.	26,1
Certolizumab pegol	Population A/B	kontinuierlich: 1 x alle zwei Wochen 200 mg s.c. <sup>a</sup>	26,1
Etanercept	Population A/B	kontinuierlich: 1 x wöchentlich 50 mg s.c. <sup>b</sup>	52,1
Golimumab	Population A/B	kontinuierlich: 1 x monatlich 50 mg s.c. 100 mg s.c.	12
Infliximab	Population A/B	kontinuierlich: 1 x alle sechs bis acht Wochen 5 mg/kg i.v. <sup>d</sup>	6,5 – 8,7

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Secukinumab	Population A/B	kontinuierlich: 1 x monatlich 150 mg s.c. 300 mg s.c.°	12

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

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

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

- a: Alternativ können alle vier Wochen 400 mg gegeben werden (13 Behandlungstage).
- b: Alternativ können zweimal wöchentlich 25 mg gegeben werden (104,3 Behandlungstage).
- c: Bei Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 100 kg, die nach 3 oder 4 Dosen kein ausreichendes klinisches Ansprechen erzielen, ist unter Berücksichtigung des erhöhten Risikos für bestimmte schwerwiegende Nebenwirkungen eine Erhöhung der Dosis auf 100 mg einmal monatlich abzuwägen.
- d: Infliximab kann als Erhaltungstherapie auch subkutan angewendet werden. Die Darstellung in der Kostenberechnung beschränkt sich auf die festbetragsgeregelte intravenöse Infusionstherapie.
- e: Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg monatlich. Basierend auf dem klinischen Ansprechen kann die Dosis auf 300 mg erhöht werden.

AS: ankylosierende Spondylitis; bDMARD: biologisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; i.v.: intravenös; p.o.: peroral; s.c.: subkutan

Quelle: (1)

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behand- lungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
zu bewertendes Arz	neimittel	T .		T
Upadacitinib	Zielpopulation (Population A/B)	365	15 mg p.o.	5.475 mg
zweckmäßige Vergle	eichstherapie			
Adalimumab	Population A/B	26,1	40 mg s.c.	1.044 mg
Certolizumab pegol	Population A/B	26,1	200 mg s.c. <sup>a</sup>	5.220 mg
Etanercept	Population A/B	52,1	50 mg s.c. <sup>b</sup>	2.605 mg
Golimumab	Population A/B	12	50 mg s.c. 100 mg s.c. <sup>c</sup>	600 mg 1.200 mg
Infliximab	Population A/B	6,5 – 8,7	400 mg i.v. <sup>d,e</sup>	2.600 – 3.480 mg
Secukinumab	Population A/B	12	150 mg s.c. 300 mg s.c. <sup>f</sup>	1.800 mg 3.600 mg

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

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

- a: Alternativ können alle vier Wochen 400 mg gegeben werden (13 Behandlungstage).
- b: Alternativ können zweimal wöchentlich 25 mg gegeben werden (104,3 Behandlungstage).
- c: Bei Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 100 kg, die nach 3 oder 4 Dosen kein ausreichendes klinisches Ansprechen erzielen, ist unter Berücksichtigung des erhöhten Risikos für bestimmte schwerwiegende Nebenwirkungen eine Erhöhung der Dosis auf 100 mg einmal monatlich abzuwägen.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behand- lungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
--	---	--	--	--

d: Für die Berechnung des Verbrauchs wird ein durchschnittliches Körpergewicht von 77 kg zu Grunde gelegt. Rechnerisch ergeben sich damit 385 mg, die aufgrund der Verwendung von Infusionsbeuteln à 100 mg auf 400 mg gerundet werden.

AS: ankylosierende Spondylitis; bDMARD: biologisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; i.v.: intravenös; p.o.: peroral; s.c.: subkutan

Quelle: (1)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Berechnung des Jahresverbrauchs aller in Tabelle 3-12 aufgeführten Arzneimittel erfolgte unter Berücksichtigung der jeweiligen Fachinformation. Für den Jahresverbrauch pro Patient wurde die Anzahl der Behandlungstage pro Patient pro Jahr mit dem Verbrauch pro Gabe multipliziert. Da der Verbrauch bei manchen Arzneimitteln mit einer Spanne angegeben ist, ergibt sich somit auch in manchen Fällen eine Spanne für den Jahresdurchschnittsverbrauch.

Die Dosierung von Infliximab ist abhängig vom Körpergewicht des Patienten (5 mg/kg). Für die Berechnung des Verbrauchs von Infliximab wird das durchschnittliche Körpergewicht der deutschen Bevölkerung ab 18 Jahren gemäß Mikrozensus 2017 zu Grunde gelegt, welches 77 kg beträgt (11).

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

f: Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg monatlich. Basierend auf dem klinischen Ansprechen kann die Dosis auf 300 mg erhöht werden.

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

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die zweckmäßigste(n) *und wirtschaftlichste(n)* Behandlungsdauer verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro			
zu bewertendes Arzneimitte	I				
Upadacitinib	3.985,42 € (15 mg Retardtabletten, 90 Stk, PZN 15620369)	3.753,43 € [1,77ª] [230,22 <sup>b</sup> ]			
zweckmäßige Vergleichsthei	zweckmäßige Vergleichstherapie				
Adalimumab	2.733,96 € (40 mg/0,8 ml Injektionslösung im Fertigpen, 6 Stk., N3, PZN 15434520)	2.575,29 € [1,77ª] [156,90 <sup>b</sup> ]			
Certolizumab pegol	4.706,13 € (200 mg, Injektionslösung in einem Fertigpen, 6 Stk., N2, PZN 12450731)	4.431,92 € [1,77ª] [272,44 <sup>b</sup> ]			
Etanercept	4.124,74° € (50 mg Injektionslösung in einem Fertigpen, 12 Stk., N3, PZN 9008256)	4.122,97 € [1,77ª]			
Golimumab	5.419,57 € (50 mg, Injektionslösung in einer Fertigspritze, 3 Stk., N2, PZN 3297733)	5.103,56 € [1,77ª] [314,24 <sup>b</sup> ]			
	6.331,37 € (100 mg, Injektionslösung in einer Fertigspritze, 3 Stk., N2, PZN 1786586)	5.961,94 € [1,77ª] [367,66 <sup>b</sup> ]			
Infliximab	3.402,30° € (100 mg, Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 5 Stk., N2, PZN 72181) <sup>d</sup>	3.400,53 € [1,77ª]			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Secukinumab	5.043,07 € (150 mg, Injektionslösung in einem Fertigpen, 6 Stk., PZN 10626717)	5.041,30 € [1,77ª]

a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch

Quelle: (1)

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

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

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

Zuzahlungen der Patienten werden bei der Ermittlung der GKV-Kosten entsprechend dem Methodenpapier des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (12) und der Verfahrensordnung des G-BA (13) im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V nicht berücksichtigt.

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

b: Herstellerrabatt nach § 130a SGB V

c: Festbetrag

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

## 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendige n GKV- Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr
zu bewertendes Arzne	imittel			
Upadacitinib	Zielpopulation (Population A/B)	GOP 32781 HBs-Antigen	1 x vor Therapie- beginn	1
		GOP 32617 HBs-Antikörper	1 x vor Therapie- beginn	1
		GOP 32614 HBc-Antikörper	1 x vor Therapie- beginn	1
		GOP 32823 HBV-DNA quantitativ	1 x vor Therapie- beginn	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendige n GKV- Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr
		GOP 32670 quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon- gamma Freisetzung	1 x vor Therapie- beginn	1
		GOP 34241 Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane	1 x vor Therapie- beginn	1
zweckmäßige Vergleic	hstherapie			
TNF-Inhibitoren		GOD 20701	1	
	Population A/B	GOP 32781 HBs-Antigen	1 x vor Therapie- beginn	1
		GOP 32617 HBs-Antikörper	1 x vor Therapie- beginn	1
Adalimumab,		GOP 32614 HBc-Antikörper	1 x vor Therapie- beginn	1
Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab		GOP 32823 HBV-DNA quantitativ	1 x vor Therapie- beginn	1
		GOP 32670 quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon- gamma Freisetzung	1 x vor Therapie- beginn	1
		GOP 34241 Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane	1 x vor Therapie- beginn	1
Infliximab	Population A/B	GOP 32781 HBs-Antigen	1 x vor Therapie- beginn	1
		GOP 32617 HBs-Antikörper	1 x vor Therapie- beginn	1
		GOP 32614 HBc-Antikörper	1 x vor Therapie- beginn	1
		GOP 32823 HBV-DNA quantitativ	1 x vor Therapie- beginn	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendige n GKV- Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr
		GOP 32670 quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon- gamma Freisetzung	1 x vor Therapie- beginn	1
		GOP 34241 Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane	1 x vor Therapie- beginn	1
		Hilfstaxe: Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	1 x pro Gabe alle sechs bis acht Wochen	6,5 – 8,7
	GOP 01510 1 x pro Gabe ambulante Praxisbetreuung/ Infusion acht Wochen		6,5 – 8,7	
IL-17-Inhibitoren			•	
Secukinumab	Population A/B	-	-	-

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

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

AS: ankylosierende Spondylitis; bDMARD: biologisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; DNA: Desoxyribonukleinsäure; GKV: gesetzliche Krankenversicherung;

GOP: Gebührenordnungsposition; HBc: hepatitis-B-core; HBs: hepatitis-B-surface; HBV: Hepatitis-B-Virus; IL: Interleukin; TNF: Tumornekrosefaktor

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

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

# **Upadacitinib**

Vor der Behandlung mit Upadacitinib muss einmalig abgeklärt werden, ob bei Patienten eine aktive bzw. latente Infektion mit Hepatitis-B-Viren (HBV) und/oder eine Tuberkulose-Infektion vorliegen. Daher werden eine HBV-Serologie (GOP 32781, GOP 32614, GOP 32617) und eine quantitative Bestimmung von HBV- DNA) (GOP 32823) durchgeführt. Zum Nachweis einer aktiven bzw. latenten Tuberkuloseinfektion erfolgt eine quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens early secreted antigenic target of 6 kDa (ESAT-6) und culture filtrate protein 10 (CFP-10)) spezifisch für *Mycobacterium tuberculosis*-complex (außer Bacillus

Calmette-Guérin (BCG)) (GOP 32670). Außerdem soll eine Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane (GOP 34241) durchgeführt werden (3).

## Adalimumab, Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab

Vor eine Therapie mit Adalimumab, Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab und Infliximab muss eine virale Hepatitis-Serologie durchgeführt werden (GOP 32781, GOP 32614, GOP 32617) sowie eine quantitative Bestimmung von HBV-DNA (GOP 32823) erfolgen. Außerdem muss eine aktive bzw. latente Tuberkulose ausgeschlossen werden (GOP 32670, GOP 34241) (4-9).

Für die Infusion von Infliximab ist zusätzlich die Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern anzurechnen. Zudem sind alle Patienten, denen Infliximab verabreicht wurde, nach der Infusion mindestens 1 bis 2 Stunden hinsichtlich akuter infusionsbedingter Reaktionen zu beobachten; hierfür fallen pro Behandlung Kosten für die ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge (GOP 01510) an (9).

#### **Secukinumab**

Im Rahmen der Behandlung mit Secukinumab fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an (10).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-14 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
HBs-Antigen (GOP 32781)	5,50 €
HBs-Antikörper (GOP 32617)	5,50 €
HBc-Antikörper (GOP 32614)	5,90 €
HBV-DNA (GOP 32823)	89,50 €
quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo- Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	58,00 €
Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane, 2 Ebenen (GOP 34241)	16,04 €
Hilfstaxe: Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71,00 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
ambulante Praxisbetreuung/Infusion (GOP 01510)	48,67 €

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

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

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

Quelle: (1)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den zusätzlichen GKV-Leistungen wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen. Die Kosten der jeweiligen Positionen wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab Online (<a href="www.kbv.de/html/online-ebm.php">www.kbv.de/html/online-ebm.php</a>) in der Fassung vom 01. Oktober 2020 der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) entnommen.

Für die Berechnung der Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern wurde die Anlage 3 (Stand 01. März 2020) des Vertrags über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelverordnung) herangezogen (14).

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
zu bewertendes Arzneimittel			
	Zielpopulation (Population A/B)	GOP 32781 HBs-Antigen	(1 x 5,50) 5,50
TY decidie:		GOP 32617 HBs-Antikörper	(1 x 5,50) 5,50
Upadacitinib		GOP 32614 HBc-Antikörper	(1 x 5,90) 5,90
		GOP 32823 HBV-DNA quantitativ	(1 x 89,50) 89,50

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		GOP 32670	(1 x 58,00)
		quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon- gamma Freisetzung	58,00
		GOP 34241	(1 x 16,04)
		Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane	16,04
Summe Upadacitinib			180,44 €
zweckmäßige Vergleichstherapie			
TNF-Inhibitoren			
		GOP 32781	(1 x 5,50)
		HBs-Antigen	5,50
		GOP 32617	(1 x 5,50)
		HBs-Antikörper	5,50
		GOP 32614	(1 x 5,90)
		HBc-Antikörper	5,90
Adalimumab, Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab	Population A/B	GOP 32823	(1 x 89,50)
		HBV-DNA quantitativ	89,50
		GOP 32670	(1 x 58,00)
		quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon- gamma Freisetzung	58,00
		GOP 34241	(1 x 16,04)
		Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane	16,04
Summe Adalimumab, Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab			180,44 €
		GOP 32781	(1 x 5,50)
		HBs-Antigen	5,50
		GOP 32617	(1 x 5,50)
		HBs-Antikörper	5,50
Infliximab		GOP 32614	(1 x 5,90)
	Population A/B	HBc-Antikörper	5,90
		GOP 32823	(1 x 89,50)
		HBV-DNA quantitativ	89,50
		GOP 32670	(1 x 58,00)
		quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon- gamma Freisetzung	58,00

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		GOP 34241 Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane	(1 x 16,04) 16,04
		Hilfstaxe: Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	(6,5 - 8,7 x 71,00) 461,50 - 617,70
		GOP 01510 ambulante Praxisbetreuung/ Infusion	(6,5 - 8,7 x 48,67) 316,36 - 423,43
Summe Infliximab			958,30 - 1.221,57 €
IL-17-Inhibitoren			
Secukinumab	Population A/B	-	-
Summe Secukinumab			0 €

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

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

AS: ankylosierende Spondylitis; bDMARD: biologisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; DNA: Desoxyribonukleinsäure; GKV: gesetzliche Krankenversicherung;

GOP: Gebührenordnungsposition; HBc: hepatitis-B-core; HBs: hepatitis-B-surface; HBV: Hepatitis-B-Virus; IL: Interleukin; TNF: Tumornekrosefaktor

## 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-17 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Arzneimittel- kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV- Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahres- therapie- kosten pro Patient in Euro
zu bewertendes A	Arzneimittel				
Upadacitinib	Zielpopulation (Population A/B)	15.222,24 €	180,44 €	-	15.402,68 €
zweckmäßige Ve	rgleichstherapie				
Adalimumab	Population A/B	11.202,51 €	180,44 €	-	11.382,95 €
Certolizumab pegol	Population A/B	19.278,85 €	180,44 €	-	19.459,29 €
Etanercept	Population A/B	17.900,56 €	180,44 €	-	18.081,00 €
Golimumab	Population A/B	20.414,24 € <sup>a</sup> 23.847,76 € <sup>b</sup>	180,44 €	-	20.594,68 € <sup>a</sup> 24.028,20 € <sup>b</sup>
Infliximab <sup>c</sup>	Population A/B	17.682,76 - 23.667,69 €	496,80 - 603,87 €	461,50 - 617,70 €	18.641,06 - 24.889,26 €
Secukinumab	Population A/B	10.082,60 € <sup>d</sup> 20.165,20 € <sup>e</sup>	-	-	10.082,60 € <sup>d</sup> 20.165,20 € <sup>e</sup>

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

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

- a: bei Gabe von 50 mg Golimumab monatlich
- b: bei Gabe von 100 mg Golimumab monatlich
- c: Infliximab kann als Erhaltungstherapie auch subkutan angewendet werden. Die Darstellung in der Kostenberechnung beschränkt sich auf die festbetragsgeregelte intravenöse Infusionstherapie.
- d: bei Gabe von 150 mg Secukinumab monatlich
- e: bei Gabe von 300 mg Secukinumab monatlich

AS: ankylosierende Spondylitis; bDMARD: biologisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GKV: gesetzliche Krankenversicherung

Quelle: (1)

#### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

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

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

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

# 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Die Informationen zum Behandlungsmodus und Jahresverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels sowie der ZVT wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen (Abschnitte 3.3.1 und 3.3.2). Die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel beruhen auf dem Herstellerabgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers und den Rabatten nach § 130a SGB V. Die Kosten der ZVT basieren auf den Angaben der Lauer-Taxe (Stand 15. November 2020) zu Preisen, Rabatten, verfügbaren Wirkstärken und Packungsgrößen (Abschnitt 3.3.3). Die Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen, die anfallenden Kosten für die GKV stammen aus dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab der KBV (Fassung vom 01. Oktober 2020) und der Anlage 3 (Stand 01. März 2020) des Vertrags über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (Abschnitt 3.3.4). Die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr beruhen auf tatsächlich zu verabreichenden Dosen inklusive eventuell anfallendem Verwurf oder Rundung der Dosis (Abschnitt 3.3.5). Zusätzlich wurden Informationen aus einem früheren Beschluss des G-BA zur frühen Nutzenbewertung in der Indikation AS herangezogen.

#### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

- 1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Herleitung der Kosten einer Upadacitinib-Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapien. 2020.
- 2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Secukinumab (neues Anwendungsgebiet) vom 2. Juni 2016. Verfügbar unter: <a href="https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2602/2016-06-02\_AM-RL-XII\_Secukinumab-nAWG\_D-202\_BAnz.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2602/2016-06-02\_AM-RL-XII\_Secukinumab-nAWG\_D-202\_BAnz.pdf</a>. [Zugriff am: 17.11.2020]
- 3. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation RINVOQ® 15 mg Retardtabletten (Upadacitinib). Stand: Januar 2021.
- 4. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen (Adalimumab). Stand: November 2020.
- 5. UCB Pharma S.A. Fachinformation Cimzia® 200 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Certolizumab Pegol). Stand: Juli 2020.
- 6. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Enbrel® 25 mg/50 mg Injektionslösung im Fertigpen (Etanercept). Stand: September 2020.

- 7. Janssen Biologics B.V. Fachinformation Simponi® 50 mg Injektionslösung. Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze (Golimumab). Stand: Oktober 2020.
- 8. Janssen Biologics B.V. Fachinformation Simponi® 100 mg Injektionslösung. Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze (Golimumab). Stand: Oktober 2020.
- 9. Janssen Biologics B.V. Fachinformation Remicade<sup>®</sup> 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Infliximab). Stand: Oktober 2020.
- 10. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Cosentyx<sup>®</sup> 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Secukinumab). Stand: September 2020.
- 11. DESTATIS-Statistisches Bundesamt. Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2017. 2020. Verfügbar unter: <a href="https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-">https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-</a>
  <a href="https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-">https
- 12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 6.0 vom 05.11. . 2020. Verfügbar unter: <a href="https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden\_Version-6-0.pdf">https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden\_Version-6-0.pdf</a>. [Zugriff am: 17.11.2020]
- 13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. 2020. Verfügbar unter: <a href="https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2280/VerfO\_2020-07-16\_iK-2020-10-13.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2280/VerfO\_2020-07-16\_iK-2020-10-13.pdf</a>. [Zugriff am: 17.11.2020]
- 14. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung von Stoffen und Zubereitungen aus Stoffen Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand: 1. März 2020. Verfügbar unter: <a href="https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung 1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/AM\_20200301\_Gesamtversion\_Anlage\_3\_idF\_der\_10.Ergaenzungsvereinbarung.pdf">https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung 1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/AM\_20200301\_Gesamtversion\_Anlage\_3\_idF\_der\_10.Ergaenzungsvereinbarung.pdf</a>. [Zugriff am: 17.11.2020]

#### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

# 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

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

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

Die Behandlung mit Upadacitinib sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen verfügt, für die Upadacitinib indiziert ist.

#### **Dosierung**

Die empfohlene Dosis von Upadacitinib beträgt 15 mg einmal täglich.

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

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

#### **Behandlungsunterbrechung**

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

Eine Unterbrechung der Behandlung kann erforderlich sein, bis die in Tabelle 1 der FI (Tabelle 3-18) beschriebenen Laborwertabweichungen entsprechend normalisiert sind.

Tabelle 3-18: Überwachung der Laborparameter

Maßnahme	Überwachung
Die Behandlung sollte bei einer ANC von < 1.000 Zellen/mm³ unterbrochen werden und nach Anstieg der ANC über diesen Wert wieder begonnen werden.	Bestimmung der Werte vor Beginn und während der Behandlung entsprechend der routinemäßigen Untersuchung des Patienten
Die Behandlung sollte bei einer ALC von < 500 Zellen/mm³ unterbrochen werden und nach Anstieg der ALC über diesen Wert wieder begonnen werden.	
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.	
Bei Verdacht auf arzneimittelinduzierte Leberschäden sollte die Behandlung vorübergehend unterbrochen werden.	
Die Patienten sollten entsprechend den internationalen klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie behandelt werden.	Zwölf Wochen nach Beginn der Behandlung, danach entsprechend den internationalen klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie
	Die Behandlung sollte bei einer ANC von < 1.000 Zellen/mm³ unterbrochen werden und nach Anstieg der ANC über diesen Wert wieder begonnen werden.  Die Behandlung sollte bei einer ALC von < 500 Zellen/mm³ unterbrochen werden und nach Anstieg der ALC über diesen Wert wieder begonnen werden.  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.  Bei Verdacht auf arzneimittelinduzierte Leberschäden sollte die Behandlung vorübergehend unterbrochen werden.  Die Patienten sollten entsprechend den internationalen klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie

# Besondere Patientengruppen

# Ältere Patienten

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

#### Niereninsuffizienz

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

# Leberinsuffizienz

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

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

# Kinder und Jugendliche

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

## Art der Anwendung

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

# Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der FI)

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

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

# Immunsuppressiva

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

#### Schwerwiegende Infektionen

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

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

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

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

Patienten sollten während und nach Behandlung mit Upadacitinib engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Infektion überwacht werden. Entwickelt ein Patient eine schwerwiegende oder opportunistische Infektion, muss die Behandlung mit Upadacitinib unterbrochen werden. Patienten, bei denen unter Behandlung mit Upadacitinib eine neue Infektion auftritt, sind unverzüglich einer für immungeschwächte Patienten angemessenen, 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

Patienten Herpes zoster auf, sollte eine Unterbrechung der Behandlung mit Upadacitinib bis zum Abklingen der Infektion in Erwägung gezogen werden.

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

#### *Impfung*

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

# Maligne Erkrankungen

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

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

#### Nicht-Melanom-Hautkrebs

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

#### Hämatologische Anomalien

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

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

#### Kardiovaskuläres Risiko

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

#### Lipide

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

#### Anstieg der Lebertransaminasen

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

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

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

#### Venöse Thromboembolie

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

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

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

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

#### Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A4-Inhibitoren

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

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

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

#### Frauen im gebärfähigen Alter

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

#### Schwangerschaft

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

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

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

#### Stillzeit

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

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

Upadacitinib sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

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

#### Fertilität

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

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

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

# Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der FI)

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

#### 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

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

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

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

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

#### Risikomanagementplan (RMP)

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

## Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

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

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

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

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

- Fachinformation
- Informationsbroschüre für Ärzte
- Patientenpass (PAC)

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

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

## Risiko für Herpes zoster

- o Information über das Risiko für Herpes zoster während der Behandlung mit Upadacitinib
- o Einzelheiten zu den Anzeichen/Symptomen einer Infektion, die dem Patienten bekannt sein sollten, so dass der Patient schnell medizinische Hilfe aufsuchen kann

#### Risiko für Geburtsfehler

- o Informationen zu Teratogenität von Upadacitinib bei Tieren
- o Einzelheiten, wie das Risiko der Gefährdung während der Schwangerschaft bei Frauen im gebährfähigen Alter reduziert werden kann: Upadacitinib ist während der Schwangerschaft kontraindiziert; Frauen im gebährfähigen Alter müssen sowohl während der Behandlung als auch bis zu vier Wochen nach der letzten Dosis von Upadacitinib zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden und die Patientinnen werden aufgefordert, unverzüglich den Arzt zu informieren, wenn sie vermuten schwanger zu sein oder die Schwangerschaft bestätigt wurde.

#### Risiko für MACE

- o Information über das erhöhte Risiko für MACE bei Patienten mit immunvermittelten entzündlichen Erkrankungen und die Notwendigkeit, typische kardiovaskuläre Risikofaktoren (z. B. Hypertonie, Hyperlipidämie) bei der Behandlung der Patienten zu berücksichtigen
- o Information über das Risiko für MACE während der Behandlung mit Upadacitinib
- o Information über das Risiko für Hyperlipidämie während der Behandlung mit Upadacitinib
- o Details zur Überwachung der Lipidwerte und der Behandlung von erhöhten Lipidwerten entsprechend der medizinischen Guidelines

#### Risiko für VTE

- o Beispiele für Risikofaktoren, die einen Patienten möglicherweise einem erhöhten Risiko für VTE aussetzen und bei denen während der Behandlung mit Upadacitinib Vorsicht angebracht ist
- o Information über das Risiko für VTE während der Behandlung mit Upadacitinib

- o Information über die Erfordernis die Behandlung mit Upadacitinib zu unterbrechen, und einer angemessenen Behandlung der VTE falls sich klinische Symptome einer tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie entwickeln.
- Anweisungen für den Zugriff auf digitale Informationen für Angehörige von Gesundheitsberufen
- Anweisungen zur Meldung von Unerwünschten Ereignissen

# Das **Informationspaket für Patienten** soll folgendes enthalten:

- Packungsbeilage
- Patientenpass

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

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

#### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Identifizierte und potenzielle Risiken bei der Anwendung von Upadacitinib und die entsprechenden Maßnahmen zur Risikominimierung wurden dem aktuellen RMP entnommen (3) und sind in Tabelle 3-19 aufgeführt.

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

Sicherheitsbedenken	Routine Maßnahmen zur Risikominimierung
schwerwiegende und	Routinemäßige Kommunikation von Risiken
opportunistische Infektionen einschließlich Tuberkulose	<ul> <li>Abschnitt 4.4 der Fachinformation (FI) fasst das Risiko zusammen und weist auf Möglichkeiten der Risikominimierung hin.</li> </ul>
	Die Packungsbeilage beschreibt das Risiko einer Virus- Reaktivierung durch eine RINVOQ-Therapie und enthält einen Warnhinweis für Patienten mit einer Infektion oder wiederkehrenden Infektion, vor und während der Therapie mit RINVOQ ihren Arzt oder Apotheker zu konsultieren.
	Die Packungsbeilage empfiehlt Patienten mit aktiver Tuberkulose (TB) RINVOQ nicht einzunehmen und sie enthält einen Warnhinweis für Patienten mit vorangegangener TB- Infektion oder für Patienten mit Kontakt zu TB-Patienten, ihren Arzt oder Apotheker vor und während der Behandlung mit RINVOQ zu konsultieren.
	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die ein bestimmtes klinisches Vorgehen empfehlen:
	<ul> <li>Abschnitt 4.2 der FI beschreibt Grenzwerte für die Lymphozyten- und Neutrophilenzahl und ab welchem Grenzwert eine Upadacitinib-Therapie nicht begonnen werden sollte.</li> </ul>
	<ul> <li>Abschnitt 4.2 der FI beschreibt Richtlinien für eine Therapieunterbrechung, die auf der absoluten Lymphozytenzahl und der absoluten Neutrophilenzahl basieren.</li> </ul>
	<ul> <li>Abschnitt 4.3 der FI weist darauf hin, dass Upadacitinib bei Patienten mit aktiver TB oder aktiver, schwerer Infektion kontrainduziert ist.</li> </ul>

Sicherheitsbedenken	Routine Maßnahmen zur Risikominimierung			
	Abschnitt 4.4 der FI besagt, dass Patienten hinsichtlich Anzeichen und Symptomen einer sich neu entwickelnden Infektion während und nach der Behandlung mit Upadacitinib genau überwacht werden sollten und dass die Therapie mit Upadacitinib bei Auftreten einer schweren oder opportunistischen Infektion unterbrochen werden soll.			
	<ul> <li>Abschnitt 4.4 der FI empfiehlt, die Risiken und Vorteile einer Upadacitinib-Therapie bei Patienten mit aktiven, chronischen oder wiederkehrenden Infektionen zu berücksichtigen.</li> </ul>			
	o Patienten, bei denen während einer Upadacitinib- Behandlung eine neue Infektion auftritt, sollten einer sofortigen und vollständigen diagnostischen Untersuchung unterzogen werden, die für immunsupprimierte Patienten geeignet ist. Eine geeignete antimikrobielle Therapie sollte begonnen werden, der Patient sollte genau überwacht werden und falls der Patient nicht auf die Therapie anspricht, sollte die Upadacitinib-Behandlung unterbrochen werden.			
	<ul> <li>Vor Therapiebeginn wird eine Voruntersuchung auf eine TB-Infektion empfohlen und Upadacitinib sollte bei einer diagnostizierten aktiven TB nicht verabreicht werden. Eine TB-Therapie sollte vor Therapiebeginn mit Upadacitinib bei Patienten mit unbehandelter latenter TB oder bei Patienten mit Risikofaktoren für eine TB- Infektion in Betracht gezogen werden.</li> </ul>			
	Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:			
	Verschreibungspflichtige Medikamente			
Herpes Zoster	Routinemäßige Kommunikation von Risiken:			
	<ul> <li>Abschnitt 4.4 der FI beschreibt das Risiko einer viralen Reaktivierung wie beispielsweise Herpes Zoster.</li> </ul>			
	<ul> <li>Abschnitt 4.8 der FI beschreibt die Ergebnisse klinischer Studien zu Upadacitinib.</li> </ul>			
	<ul> <li>Die Packungsbeilage enthält einen Warnhinweis, dass Patienten mit einer Infektion oder einer wiederkehrenden Infektion ihren Arzt oder Apotheker vor und während der Behandlung mit RINVOQ konsultieren sollen und beschreibt das Risiko einer viralen Reaktivierung.</li> </ul>			
	<ul> <li>Die Packungsbeilage enthält einen Warnhinweis, dass Patienten mit einer Herpes Zoster Infektion (Gürtelrose) bei Auftreten eines schmerzhaften Hautausschlags mit Blasenbildung ihren Arzt informieren sollen, da dies Anzeichen einer Gürtelrose sein können.</li> </ul>			
	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die ein bestimmtes klinisches Vorgehen empfehlen:			
	Abschnitt 4.4 der FI empfiehlt, dass bei Patienten mit auftretendem Herpes Zoster bis zum Abklingen eine Unterbrechung der Upadacitinib-Therapie in Betracht gezogen wird.			
	Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:			
	Verschreibungspflichtige Medikamente			

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

Sicherheitsbedenken	Routine Maßnahmen zur Risikominimierung
Malignität	Routinemäßige Kommunikation von Risiken:
	Abschnitt 4.4 der FI beschreibt das Risiko für Patienten und gibt an, dass es zwar aktuell nur begrenzte klinische Daten zu Upadacitinib gibt, momentan aber Langzeitstudien laufen.
	Die Packungsbeilage enthält einen Warnhinweis, dass Krebspatienten, Patienten die eine neue Läsion oder eine Hautveränderung aufweisen oder ein hohes Risiko für Hautkrebs haben, ihren Arzt oder Apotheker vor und während der Behandlung mit RINVOQ konsultieren sollten.
	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die ein bestimmtes klinisches Vorgehen empfehlen:
	Abschnitt 4.4 der FI empfiehlt eine regelmäßige Hautuntersuchung bei Patienten mit erhöhtem Hautkrebsrisiko.
	Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:
	Verschreibungspflichtige Medikamente
schwerwiegendes	Routinemäßige Kommunikation von Risiken:
unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis	<ul> <li>Abschnitt 4.4 der FI beschreibt die Wirkung von Upadacitinib auf den Lipidstoffwechsel und dass die Auswirkungen einer Upadacitinib-Therapie auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität nicht ermittelt wurden.</li> </ul>
	Abschnitt 4.4 der FI enthält einen Abschnitt zum kardiovaskulären Risiko mit der Beschreibung eines erhöhten kardiovaskulären Risikos bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und dem notwendigen Umgang mit kardiovaskulären Risikofaktoren als Teil der üblichen Standardversorgung.
	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die ein bestimmtes klinisches Vorgehen empfehlen:
	Abschnitt 4.2 der FI beschreibt die Beobachtung von Lipidparametern nach Beginn der Upadacitinib-Behandlung.
	<ul> <li>Die Packungsbeilage enthält einen Warnhinweis, dass Patienten mit Herzproblemen, hohem Blutdruck oder hohem Cholesterol ihren Arzt oder Apotheker vor und während der Behandlung mit RINVOQ konsultieren sollten.</li> </ul>
	Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:
	Verschreibungspflichtige Medikamente
venöse thromboembolische	Routinemäßige Kommunikation von Risiken:
Ereignisse (tiefe Venenthrombose und Lungenembolie)	<ul> <li>Abschnitt 4.4 der FI weist darauf hin, dass Fälle einer tiefen Venenthrombose und einer Lungenembolie bei Patienten, die JAK-Inhibitoren, einschließlich Upadacitinib, erhalten haben, berichtet worden sind.</li> </ul>
	Die Packungsbeilage enthält einen Warnhinweis, dass Patienten, die eine tiefe Venenthrombose in den Beinen oder eine Lungenembolie hatten, ihren Arzt oder Apotheker vor und während der Behandlung mit RINVOQ konsultieren sollten. Außerdem wird empfohlen, dass Patienten ihren Arzt über schmerzende, geschwollene Beine, Schmerzen in der Brust oder über Kurzatmigkeit informieren.

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

Sicherheitsbedenken	Routine Maßnahmen zur Risikominimierung			
	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die ein bestimmtes klinisches Vorgehen empfehlen:			
	<ul> <li>Abschnitt 4.4 der FI empfiehlt, dass Upadacitinib bei Patienten mit einem Risiko für eine tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie mit Vorsicht angewendet werden soll. Zu den zu berücksichtigenden Risikofaktoren für eine tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie gehören das Alter, Fettleibigkeit, eine medizinische Vorgeschichte einer tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie, Patienten, die sich einer größeren Operation unterziehen mussten und eine länger andauernde Immobilität.</li> </ul>			
	<ul> <li>Abschnitt 4.4 der FI empfiehlt, dass beim Auftreten klinischer Symptome einer tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie eine Upadacitinib-Behandlung abgebrochen und die Patienten unverzüglich untersucht und entsprechend behandelt werden sollten.</li> </ul>			
	Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:			
	Verschreibungspflichtige Medikamente			
gastrointestinale Perforation	Routinemäßige Kommunikation von Risiken:			
	Keine     Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die ein bestimmtes klinisches Vorgehen empfehlen:			
	• Keine			
	Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:			
	Verschreibungspflichtige Medikamente			
Medikamenten-induzierte Leberschäden	<ul> <li>Routinemäßige Kommunikation von Risiken:</li> <li>Abschnitt 4.4 der FI beschreibt die Wirkung von Upadacitinib auf Transaminasen.</li> </ul>			
	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die ein bestimmtes klinisches Vorgehen empfehlen:			
	Abschnitt 4.4 der FI empfiehlt eine sofortige Untersuchung der Ursache für erhöhte Leberenzymwerte, um mögliche Medikamenten-induzierte Leberschäden zu identifizieren.			
	Abschnitt 4.4 der FI weist daraufhin, dass falls bei einer routinemäßigen Patientenuntersuchung erhöhte Alanin-Transaminase- oder Aspartat-Transaminase-Werte beobachtet werden und ein Verdacht auf Medikamenten-bedingte Leberschäden besteht, Upadacitinib abgesetzt werden sollte, bis diese Diagnose ausgeschlossen ist.			
	Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:			
	Verschreibungspflichtige Medikamente			
fötale Fehlbildung nach Exposition in der Gebärmutter	Routinemäßige Kommunikation von Risiken:  • Abschnitt 4.6 der FI beschreibt die teratogenen Wirkungen von Upadacitinib in Labortieren, und gibt an, dass es keine oder nur sehr begrenzte Daten hinsichtlich der Verwendung von Upadacitinib bei schwangeren Frauen gibt.			
	Die Packungsbeilage weist darauf hin, dass RINVOQ nicht von Schwangeren eingenommen werden darf und dass Patientinnen, die während der Behandlung mit RINVOQ schwanger werden, ihren Arzt umgehend konsultieren sollen.			

Sicherheitsbedenken	Routine Maßnahmen zur Risikominimierung
	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die ein bestimmtes klinisches Vorgehen empfehlen:
	<ul> <li>Die Abschnitte 4.3 und 4.6 der FI weisen darauf hin, dass Upadacitinib in der Schwangerschaft kontraindiziert ist.</li> </ul>
	Abschnitt 4.6 der FI und die Packungsbeilage empfehlen die Verwendung einer wirksamen Schwangerschaftsverhütung.
	Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:
	Verschreibungspflichtige Medikamente
Anwendung bei sehr alten	Routinemäßige Kommunikation von Risiken:
Menschen (≥ 75 Jahre alt)	<ul> <li>Abschnitt 4.2 der FI erklärt, dass es nur begrenzte Daten von Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter gibt.</li> </ul>
	<ul> <li>Abschnitt 4.8 der FI erklärt, dass trotz begrenzter Datenlage ein höherer Anteil an schweren Infektionen bei Patienten ≥ 75 Jahre auftrat.</li> </ul>
	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die ein bestimmtes klinisches Vorgehen empfehlen:
	<ul> <li>Abschnitt 4.4 der FI erklärt, dass aufgrund der erhöhten Inzidenz für Infektionen bei älteren Patienten ≥ 75 Jahre die Behandlung mit Vorsicht durchgeführt werden sollte.</li> </ul>
	Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:
	Verschreibungspflichtige Medikamente
Einfluss auf die Wirksamkeit	Routinemäßige Kommunikation von Risiken:
von Impfungen	<ul> <li>Abschnitt 4.4 der FI weist daraufhin, dass keine Daten zur Impfeffizienz mit Lebend- oder inaktivierten Impfstoffen bei Patienten unter Upadacitinib-Therapie vorliegen.</li> </ul>
	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die ein bestimmtes klinisches Vorgehen empfehlen:
	<ul> <li>Abschnitt 4.4 der FI besagt, dass die Verwendung von lebenden, abgeschwächten Impfstoffen während oder unmittelbar vor der Upadacitinib-Therapie nicht empfohlen wird.</li> </ul>
	Abschnitt 4.4 der FI weist daraufhin, dass vor dem     Therapiebeginn mit Upadacitinib empfohlen wird, alle     Impfungen in Übereinstimmung mit den aktuellen     Impfrichtlinien durchzuführen bzw. aufzufrischen.  Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:
	Verschreibungspflichtige Medikamente
Anwendung bei Patienten mit	Routinemäßige Kommunikation von Risiken:
Nachweis einer unbehandelten chronischen Infektion mit	Abschnitt 4.4 der FI beschreibt das Risiko einer viralen Reaktivierung.
Hepatitis B oder Hepatitis C	Die Packungsbeilage enthält den Warnhinweis, dass Patienten, die jemals mit Hepatitis B oder C infiziert waren, ihren Arzt oder Apotheker vor und während der Behandlung mit RINVOQ konsultieren sollten.
	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die ein bestimmtes
	<ul> <li>klinisches Vorgehen empfehlen:</li> <li>Abschnitt 4.4 der FI beschreibt die Notwendigkeit eines Screenings und Konsultation eines Hepatologen, wenn HBV- DNA nachgewiesen wurde.</li> </ul>

Sicherheitsbedenken	Routine Maßnahmen zur Risikominimierung		
	Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:		
	Verschreibungspflichtige Medikamente		
Anwendung bei Patienten mit	Routinemäßige Kommunikation von Risiken:		
moderater Leberinsuffizienz	Abschnitt 4.2 der FI beschreibt die Anwendung bei Patienten mit Leberinsuffizienz.		
	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die ein bestimmtes klinisches Vorgehen empfehlen:		
	Abschnitt 4.2 der FI besagt, dass Upadacitinib nicht bei Patienten mit schwerer (Child-Pugh C) Leberinsuffizienz eingesetzt werden soll.		
	Abschnitt 4.3 der FI weist darauf hin, dass Upadacitinib bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz kontraindiziert ist.		
	Die Packungsbeilage empfiehlt, dass Patienten mit schweren Leberproblemen kein RINVOQ einnehmen sollten und enthält den Warnhinweis, dass Patienten vor und während der Behandlung mit RINVOQ ihren Arzt oder Apotheker konsultieren sollten, falls ihre Leberfunktion beeinträchtigt ist.		
	Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:		
	Verschreibungspflichtige Medikamente		
Anwendung bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz	Routinemäßige Kommunikation von Risiken:  • Abschnitt 4.2 der FI beschreibt die Anwendung bei Patienten mit Niereninsuffizienz.		
	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die ein bestimmtes klinisches Vorgehen empfehlen:		
	<ul> <li>Abschnitt 4.2 der FI besagt, dass Upadacitinib mit Vorsicht bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz eingesetzt werden soll.</li> <li>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</li> <li>Verschreibungspflichtige Medikamente</li> </ul>		
1 6.2.42 62.1124			
langfristige Sicherheit	<ul> <li>Routinemäßige Kommunikation von Risiken:</li> <li>Abschnitt 4.4 der FI gibt an, dass die klinischen Daten zu         Upadacitinib im Zusammenhang mit Malignität aktuell begrenzt sind, aber Langzeitstudien dazu laufen.     </li> <li>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die ein bestimmtes</li> </ul>		
	klinisches Vorgehen empfehlen:		
	Keine		
	Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:           ● Verschreibungspflichtige Medikamente		
FI: Fachinformation; HBV: Hepar	titis-B-Virus; JAK: Januskinase; TB: Tuberkulose		

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

Tabelle 3-20: Übersicht zu laufenden oder geplanten Studien, um die identifizierten Risiken weiter zu minimieren

Studienname/ Status	Zusammenfassung der Ziele	Adressierte Sicherheits- bedenken	Meilensteine	Fälligkeitsdatum
Kategorie 1 – Zusä Zulassung sind	itzlich auferlegte obligatorisc	he Pharmakovigilanzak	ktivitäten, die Bedir	ngungen für die
nicht zutreffend				
Verpflichtungen im	itzlich auferlegte obligatorisc Rahmen einer bedingten Zul lichen Umständen darstellen.			
nicht zutreffend				
Kategorie 3 – Zusä	itzlich erforderliche Pharmak	ovigilanzaktivitäten		
Impf-Teilstudie/ laufende Studie	Beurteilung des Einflusses der Upadacitinib-Behandlung (15 mg QD oder 30 mg QD) mit stabilem MTX Hintergrund auf immunologisches Ansprechen nach der Verabreichung des Pneumokokken- Impfstoffes Prevnar 13® bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA).	Fehlende Information: Einfluss auf Wirksamkeit von Impfungen	<ul> <li>Finaler Studien- bericht</li> <li>Einreichung der finalen Ergebnisse der Impf- Teilstudie bei der EMA</li> </ul>	<ul> <li>13. Juli 2020</li> <li>31. Dezember 2020</li> </ul>
langfristige Sicherheitsstudien zur Anwendung von Upadacitinib bei RA-Patienten in Europa/ geplant	Bewertung der Sicherheit von Upadacitinib bei Patienten mit RA, die eine routinemäßige klinische Versorgung erhalten.	Wesentliches identifiziertes Risiko: schwere und opportunistische Infektionen einschließlich TB und Herpes Zoster	<ul> <li>Protokoll- entwurf</li> <li>Zwischen- bericht</li> </ul>	<ul> <li>Eingereicht am 16. März 2020</li> <li>Etwa 5 Jahre nach der Verfügbarkeit auf dem Markt (31. März 2025)</li> </ul>
		Wesentliche potentielle Risiken: Malignität; MACE; VTEs; GI- Perforation und DILI	Geplante     Einreichung     des     Zwischen-     berichts bei     der EMA	• 30. Juni 2025
		Fehlende Informationen: Anwendung bei sehr alten Menschen (≥ 75 Jahre), bei Patienten mit unbehandelten chronischen	• Finaler Studien- bericht	• Etwa 10 Jahre nach der Produkteinführung (31. März 2030)

Studienname/ Status	Zusammenfassung der Ziele	Adressierte Sicherheits- bedenken	Meilensteine	Fälligkeitsdatum
		Infektionen wie Hepatitis B oder C; bei Patienten mit moderater Leberinsuffizienz oder schweren Niereninsuffizienz sowie die langfristige Sicherheit.	Geplante     Einreichung     des finalen     Studien- berichts bei     der EMA	• 30. Juni 2030
langfristige Sicherheitsstudie zur Anwendung von Upadacitinib bei RA-Patienten in den USA/ geplant	Vergleich der Häufigkeit von Malignität (außer NMSC), NMSC, MACE, VTEs und schweren Infektionen bei erwachsenen RA-Patienten, die im Rahmen der klinischen Routinebehandlung Upadacitinib erhalten, mit Patienten, die ein Biologikum zur Behandlung der RA erhalten haben.  Beschreibung der Inzidenzrate von Herpes Zoster, opportunistischen Infektionen wie TB, GI-Perforation und Anzeichen von DILI.  Beschreibung der Inzidenz der oben erwähnten Befunde bei sehr alten Patienten (≥ 75 Jahre)  Charakterisierung von klinischen VTE-Risikofaktoren und Baseline Biomarkern in einer Teilstudie mit Patienten, die eine neue Behandlung mit Upadacitinib bzw. Biologika im Vergleichsarm beginnen.	Wesentliches identifiziertes Risiko: schwere und opportunistische Infektionen einschließlich TB und Herpes Zoster  Wesentliche potentielle Risiken: Malignität; MACE; VTEs; GI-Perforation und DILI  Fehlende Informationen: Anwendung bei sehr alten Menschen (≥ 75 Jahre) und die langfristige Sicherheit	<ul> <li>Protokollent-wurf</li> <li>Aktualisie-rung der Prävalenz von Baseline Biomarkern und klinischen Risiko-faktoren innerhalb des regelmäßig aktualisierten Sicherheitsberichtes (PSUR)</li> <li>Zwischenbericht</li> <li>Geplante Einreichung des Zwischenberichts bei der EMA</li> <li>Finaler Studienbericht</li> <li>Geplante Einreichung des Zwischenberichts bei der EMA</li> <li>Finaler Studienbericht</li> </ul>	<ul> <li>Eingereicht am 16. März 2020</li> <li>Innerhalb der ersten 2 Jahre jährlich und anschließend in Übereinstimmung mit dem PSUR Berichtszeitplan</li> <li>Etwa 3 Jahre nach der Genehmigung (31. März 2023)</li> <li>30. Juni 2023</li> <li>Etwa 13 Jahre nach der Genehmigung (31. März 2033)</li> <li>30. Juni 2033</li> </ul>

Studienname/ Status	Zusammenfassung der Ziele	Adressierte Sicherheits- bedenken	Meilensteine	Fälligkeitsdatum
			berichts bei der EMA	
Studie zur Upadacitinib- Arzneimittel- verwendung für die Bewertung der Wirksamkeit der zusätzlichen Maßnahmen zur Risiko- minimierung/ geplant	Beschreibung der Baseline-Charakteristika neuer Upadacitinib- Anwender (z. B. Demographie, Krankengeschichte, Krankheit im Zusammenhang mit Upadacitinib und gleichzeitige Einnahme weiterer Medikamente) und zum Vergleich Beschreibung neuer bDMARD-Anwender auf ähnliche Weise. Bewertung der Wirksamkeit der zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung, einschließlich: Quantifizierung der Upadacitinib-Anwendung bei Patienten, die ein hohes Risiko für VTEs aufweisen und bei Patienten, die aktuell wegen einer aktiven TB behandelt werden. Quantifizierung der Anzahl an Patientinnen, die zu Beginn der Behandlung schwanger sind oder während der Upadacitinib-Behandlung schwanger werden. Beschreibung der Einhaltung von Empfehlungen für Patientenscreening und Laboruntersuchung durch verschreibende Ärzte.	Wesentliches identifiziertes Risiko: schwere und opportunistische Infektionen einschließlich TB und Herpes Zoster Wesentliche potentielle Risiken: MACE; VTEs; und fötale Fehlbildung nach Exposition in der Gebärmutter	<ul> <li>Protokollentwurf</li> <li>Finaler Studienbericht</li> <li>Geplante Einreichung des finalen Studienberichts bei der EMA</li> </ul>	<ul> <li>Eingereicht am 16. März 2020</li> <li>30. September 2024</li> <li>Voraussichtlich 31. Dezember 2024</li> </ul>
Langzeit- verlängerungsteil der Studie M13-542/ laufende Studie	Bewertung der langfristigen Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Upadacitinib 15 mg QD bei RA-Patienten, die die Periode 1 beendet haben.	Wesentliches identifiziertes Risiko: schwere und opportunistische Infektionen einschließlich TB und Herpes Zoster	<ul> <li>Finaler         Studien-             bericht     </li> <li>Geplante         Einreichung             des finalen      </li> <li>Studien-</li> </ul>	<ul><li>02. Januar 2023</li><li>02. April 2023</li></ul>

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

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

Studienname/ Status	Zusammenfassung der Ziele	Adressierte Sicherheits- bedenken	Meilensteine	Fälligkeitsdatum
		Information: langfristige Sicherheit		
Langzeit- verlängerungsteil der Studie M16-098/ laufende Studie	Bewertung der langfristigen Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Upadacitinib 15 mg QD bei AS-Patienten, die die Periode 1 beendet haben.	Wesentliches identifiziertes Risiko: schwere und opportunistische Infektionen einschließlich TB und Herpes Zoster  Wesentliche potentielle Risiken: Malignität, MACE; VTEs; GI- Perforation; DILI und fötale Fehlbildung nach Exposition in der Gebärmutter  Fehlende Information: langfristige Sicherheit	<ul> <li>Finaler Studien- bericht</li> <li>Geplante Einreichung des finalen Studien- berichts bei der EMA</li> </ul>	<ul> <li>07. November 2022</li> <li>07. Februar 2023</li> </ul>

bDMARD: biologisches DMARD; DILI: Arzneimittelinduzierte Leberschäden; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GI-Perforation: Perforation des Gastrointestinaltrakts; MACE: major adverse cardiovascular events; MTX: Methotrexat; NMSC: nicht melanomer Hautkrebs; PSUR: regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht; QD: einmal täglich; RA: rheumatoide Arthritis; TB: Tuberkulose; VTE: venöses thromboembolisches Ereignis

Es sind keine Wirksamkeitsstudien zu Upadacitinib nach der Zulassung geplant.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

#### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

# 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Angaben in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 wurden der FI (1), der Produktinformation (2) und dem aktuellen RMP (3) von Upadacitinib entnommen.

#### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

- 1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation RINVOQ® 15 mg Retardtabletten (Upadacitinib). Stand: Januar 2021.
- 2. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Produktinformation RINVOQ® (Upadacitinib) Stand: Januar 2021.
- 3. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Core Risk Management Plan for RINVOQ (Upadacitinib) Version 3.3 Data Lock Point 13 Feb 2020 Date of draft sign off: December 2020.

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-21 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

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

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

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
	GOP 32612 Hepatitis-A-Virus-Antikörper GOP 32618 Hepatitis-C-Virus-Antikörper GOP 32823 Hepatitis-B-Virus-DNA quantitativ		
3	Blutstatus: GOP 32122 vollständiger Blutstatus	Die Behandlung sollte bei Patienten mit einer absoluten Lymphozytenzahl (ALC) von weniger als 500 Zellen/mm³, einer absoluten Neutrophilenzahl (ANC) von weniger als 1.000 Zellen/mm³ oder einem Hämoglobinspiegel von weniger als 8 g/dl nicht begonnen werden. []. Eine Unterbrechung der Behandlung kann erforderlich sein, bis die [] Laborwertabweichungen entsprechend normalisiert sind (S. 1, Abschnitt 4.2 der FI). Bestimmung der Werte vor Beginn und während der Behandlung entsprechend der routinemäßigen Untersuchung des Patienten.	ja
4	Leberwerte: GOP 32071 (gamma-GT) GOP 32068 (AP) GOP 32070 (GPT) GOP 32069 (GOT) Kontrolle leberbezogener Enzyme	Die Behandlung mit Upadacitinib war im Vergleich zu Placebo mit einer höheren Inzidenz für erhöhte Leberwerte verbunden.  Die Werte sind vor Beginn und während der Behandlung entsprechend der routinemäßigen Untersuchung des Patienten zu bestimmen (S. 2, Abschnitt 4.4 der FI)	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
5	Cholesterin: GOP 32060 Cholesterin (gesamt) GOP 32061 HDL-Cholesterin GOP 32062 LDL-Cholesterin	Eine Unterbrechung der Behandlung kann erforderlich sein, bis die Laborwertabweichungen (Lipide) entsprechend normalisiert sind.  Die Patienten sollten entsprechend den internationalen klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie behandelt werden (S. 1, Abschnitt 4.2, Tabelle 1. Überwachung der Laborparameter der FI)  Überwachung: Zwölf Wochen nach Beginn der Behandlung, danach entsprechend den internationalen klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie.	ja

ALC: absolute Lymphozytenzahl; ANC: absolute Neutrophilenzahl; AP: alkalische Phosphate;

GOP: Gebührenordnungsposition; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; GT: Glutamyl-Transferase; HBs: hepatitis-B-surface; HDL: high density lipoprotein;

LDL: low density lipoprotein; TB: Tuberkulose.

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Januar 2021 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-21, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-21 bei.

Nicht zutreffend.

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

2020/Q4

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

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

Nicht zutreffend.

#### 3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation RINVOQ® 15 mg Retardtabletten (Upadacitinib). Stand: Januar 2021.