

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Upadacitinib (RINVOQ®)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 24.08.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	17
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	21
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	23

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse der RCT SELECT-AXIS 2 zu Woche 14	13
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Population (Angabe je Anwendungsgebiet) .	19
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	21
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALC	Absolute Lymphozytenzahl (Absolute Lymphocyte Count)
ANC	Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count)
AS	Ankylosierende Spondylitis
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis International Society
ASAS-PR	ASAS-partielle Remission
ASDAS	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
ASK	Arzneistoffkatalog
ASQoL	Fragebogen zur Lebensqualität bei ankylosierender Spondylitis (Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
axSpA	Axiale Spondyloarthritis
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
bDMARD	Biologisches DMARD (Biological DMARD)
CRP	C-reaktives Protein
CYP	Cytochrom P450
DMARD	Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug)
FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Hb	Hämoglobin
ICD-10-GM	Internationale Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme mit den deutschen Modifikationen (International Classification of Diseases – German Modification)
JAK	Januskinase
KI	Konfidenzintervall
LE	Lungenembolie
MASES	Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MRT	Magnetresonanztomografie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
MWD	Mittelwertdifferenz
nr-axSpA	Nicht röntgenologische axiale Spondyloarthritis
NSAR	Nicht steroidales Antirheumatikum
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
SGB	Sozialgesetzbuch
SPARCC	Spondyloarthritis Research Consortium of Canada
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TB	Tuberkulose
TNF	Tumornekrosefaktor
TVT	Tiefe Venenthrombose
UE	Unerwünschtes Ereignis
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

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

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Upadacitinib
Handelsname:	RINVOQ® 15 mg Retardtabletten
ATC-Code:	L04AA44
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	43388
Pharmazentralnummer (PZN)	15620317 15620369 17397645 17397705 17903120
ICD-10-GM-Code	M45.- Spondylitis ankylosans
Alpha-ID	1 I89470 M45.00 Chronische Polyarthrits der Wirbelsäule 1 I80914 M45.00 Spondylitis bei chronischer Polyarthrits 1 I117306 M45.09 Nicht-röntgenologische axiale Spondylarthrits 1 I90527 M45.09 Primäre progressive Wirbelsäulenarthrits 1 I80921 M45.09 Rheumatoide Spondylitis 1 I90533 M45.09 Rheumatoide Wirbelsäulenarthrits
ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD-10-GM: Internationale Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme mit den deutschen Modifikationen; PZN: Pharmazentralnummer	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der aktiven nicht röntgenologischen axialen Spondyloarthritis bei erwachsenen Patienten mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die unzureichend auf nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben.	27.07.2022	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. CRP: C-reaktives Protein; MRT: Magnetresonanztomografie; NSAR: Nicht steroidales Antirheumatikum		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.	22.07.2022
RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen.	20.08.2021
RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. RINVOQ kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden.	22.01.2021
RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der aktiven ankylosierenden Spondylitis bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.	22.01.2021
RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. RINVOQ kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden.	16.12.2019
DMARD: Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit aktiver nr-axSpA mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes CRP und/oder Nachweis durch MRT, die unzureichend auf NSAR angesprochen haben	TNF-Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Golimumab oder Certolizumab Pegol)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren. CRP: C-reaktives Protein; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MRT: Magnetresonanztomografie; nr-axSpA: Nicht röntgenologische axiale Spondyloarthritis; NSAR: Nicht steroidales Antirheumatikum; TNF: Tumornekrosefaktor		

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) wurde in einem Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) am 15. November 2018 (Beratungsanforderung: 2018-B-186) festgelegt.

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

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Upadacitinib zur Behandlung der aktiven nicht röntgenologischen axialen Spondyloarthritis bei erwachsenen Patienten mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die unzureichend auf nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben, liegt keine für die Nutzenbewertung relevante direkt vergleichende klinische Studie vor. Die zulassungsrelevante Studie SELECT-AXIS 2 entspricht aufgrund der Studiendauer und wegen des fehlenden Vergleichs mit einer ZVT nicht den G-BA-Anforderungen und wird daher nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Behandlung mit Upadacitinib bei Patienten mit nicht röntgenologischer axialer Spondyloarthritis (nr-axSpA), die unzureichend auf mindestens zwei vorangegangene Therapien mit NSAR angesprochen haben, wird im vorliegenden Dossier anhand der SELECT-AXIS 2 ergänzend dargestellt. Die SELECT-AXIS 2 (M19-944) ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie, in der neben Patienten, die naiv gegenüber einem biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (Biological Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug, bDMARD) auch bDMARD-erfahrene Patienten eingeschlossen wurden und in deren Verlauf patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Morbidität (Krankheitsaktivität, Schmerz, Funktion, Entzündung und Fatigue), gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit erhoben wurden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse der RCT SELECT-AXIS 2 zu Woche 14

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) bzw. Anzahl der Patienten (N)		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
	Upadacitinib	Placebo	
<i>Mortalität</i>			
<i>Morbidität</i>			
<i>Krankheitsaktivität</i>			
Anteil der Patienten mit ASAS40-Ansprechen	70/156 (44,9)	35/157 (22,5)	RD: 0,22 [0,12; 0,32] p < 0,0001
Anteil der Patienten mit ASAS-PR	29/156 (18,6)	12/157 (7,6)	RD: 0,11 [0,36; 0,18] p = 0,0035
ASDAS	154 ^b	156 ^b	MWD: -0,65 [-0,85; -0,45] p < 0,0001
Anteil der Patienten mit BASDAI50	66/156 (42,3)	35/157 (22,1)	RD: 0,20 [0,10; 0,30] p = 0,0001
<i>Schmerz</i>			
Rückenschmerz	154 ^b	156 ^b	MWD: -0,92 [-1,42; -0,41] p = 0,0004
<i>Funktion</i>			
BASFI	154 ^b	156 ^b	MWD: -1,14 [-1,60; -0,68] p < 0,0001
<i>Entzündung</i>			
SPARCC MRI Spine	136 ^b	146 ^b	MWD: -1,13 [-2,08; -0,17] p = 0,0206
MASES	124 ^{b, c}	125 ^{b, c}	MWD: -0,7 [-1,3; -0,1] p = 0,0193
<i>Fatigue</i>			
FACIT-F	149 ^b	154 ^b	MWD: 3,1 [1,1; 5,2] p = 0,0027

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) bzw. Anzahl der Patienten (N)		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
	Upadacitinib	Placebo	
Lebensqualität			
<i>gesundheitsbezogene Lebensqualität</i>			
ASQoL	151 ^b	154 ^b	MWD: -2,23 [-3,26; -1,21] p < 0,0001
Verträglichkeit			
<i>Gesamtraten</i>			
UE	75/156 (48,1)	72/157 (45,9)	.. ^d
SUE	4/156 (2,6)	2/157 (1,3)	.. ^d
UE, die zum Therapieabbruch führten	4/156 (2,6)	2/157 (1,3)	.. ^d
UE, die zum Tod führten	0/156 (0)	0/157 (0)	.. ^d
<p>a: Betrachtung im Rahmen der UE b: Anzahl Patienten in der Analyse c: Eingeschränkt auf Patienten mit Enthesitis zu Baseline d: Für unerwünschte Ereignisse werden keine Effektschätzer berechnet.</p> <p>Für binäre Endpunkte werden die Anzahl der Patienten in der Analyse sowie die Anzahl und der Anteil der Patienten mit Ereignis pro Behandlungsarm dargestellt. Der Effektschätzer für binäre Endpunkte ist die RD. Für kontinuierliche Endpunkte wird die Anzahl der Patienten dargestellt, die in die Analyse eingehen. Der Effektschätzer für kontinuierliche Endpunkte ist die MWD.</p> <p>Bei den Ergebnissen der Morbidität stellt ein RD > 0 einen Vorteil von Upadacitinib dar. Bei den Ergebnissen ASDAS, Rückenschmerz, BASFI, SPARCC MRI Spine, MASES und ASQoL stellt eine MWD < 0 einen Vorteil von Upadacitinib dar; beim FACIT-F stellt eine MWD > 0 einen Vorteil von Upadacitinib dar.</p> <p>ASAS: Assessment of SpondyloArthritis International Society; ASAS-PR: ASAS-partielle Remission; ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; ASQoL: Fragebogen zur Lebensqualität bei ankylosierender Spondylitis; BASDAI: Bath ankylosing spondylitis disease activity index; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; KI: Konfidenzintervall; MASES: Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score; MRI: Magnetic Resonance Imaging; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl von Patienten mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; SPARCC: Spondyloarthritis Research Consortium of Canada; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>			

In der Gesamtschau wurden in der pivotalen Zulassungsstudie SELECT-AXIS 2 in den Wirksamkeitsendpunkten zur Krankheitsaktivität, zu Schmerzen/Rückenschmerzen, zur körperlichen Funktionsfähigkeit und zur Entzündung deutliche Vorteile einer Upadacitinib-Behandlung gegenüber Placebo bei nr-axSpA-Patienten gezeigt. Dies lässt auf eine stringente Kontrolle der Krankheitsaktivität sowie eine schnelle Schmerzreduktion bei den Patienten schließen und trägt zum Erreichen des primären Therapieziels der deutschen S3-Leitlinie, der langfristigen Verbesserung und Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten bei. Das Gesamtsicherheitsprofil von Upadacitinib ist über alle zugelassenen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Indikationen (rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis, ankylosierende Spondylitis [AS], atopische Dermatitis, Colitis ulcerosa und nr-axSpA) konsistent und gut charakterisiert.

Zusammenfassend bietet Upadacitinib folgende Vorteile für die Patienten:

- Erreichen des primären Therapieziels der Leitlinie: Verbesserung und Aufrechterhaltung der Lebensqualität
- Stringente Kontrolle der Krankheitsaktivität („Stringent Disease Control“)
- Schnelle Schmerzreduktion („Rapid Pain Reduction“)
- Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit
- Gut charakterisiertes, konsistentes Sicherheitsprofil über mehrere Indikationen hinweg
- Januskinase (JAK)-Inhibition als neuen Therapieansatz in der nr-axSpA

Die Behandlung mit Upadacitinib stellt somit einen optimierten und gut verträglichen Therapieansatz für Patienten mit nr-axSpA dar.

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit aktiver nr-axSpA mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes CRP und/oder Nachweis durch MRT, die unzureichend auf NSAR angesprochen haben	nein
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. CRP: C-reaktives Protein; MRT: Magnetresonanztomografie; nr-axSpA: Nicht röntgenologische axiale Spondyloarthritis; NSAR: Nicht steroidales Antirheumatikum</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Upadacitinib konnte keine für die Nutzenbewertung relevante Studie identifiziert werden, die einen direkten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht. Es liegen zudem keine Studien zu Upadacitinib vor, die für einen adjustierten oder historischen indirekten Vergleich zur ZVT geeignet sind. Eine Aussage über einen Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber der ZVT ist somit für die Zielpopulation nicht möglich und ein Zusatznutzen wird entsprechend nicht beansprucht.

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

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

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

Die nr-axSpA ist eine chronische, entzündliche, rheumatische Erkrankung und gehört zusammen mit der AS zur Gruppe der axialen Spondyloarthritis (axSpA). Die axSpA wird als kontinuierliches Krankheitsspektrum betrachtet, wobei sich die AS und deren Frühform, die nr-axSpA, vor allem im Hinblick auf Krankheitsdauer und Ausmaß vorhandener struktureller Veränderungen unterscheiden, wohingegen die Krankheitslast von nr-axSpA-Patienten mit der von AS-Patienten vergleichbar ist. Patienten mit axSpA leiden unter chronischen Schmerzen und Bewegungseinschränkungen des Achsenskeletts. Die zugrundeliegenden Entzündungen treten dabei vor allem in den Sakroiliakalgelenken und der Wirbelsäule auf, es zeigen sich jedoch zusätzlich auch periphere Manifestationen. Das Leitsymptom der axSpA sind entzündliche, teilweise bereits chronifizierte Rückenschmerzen. Neben der körperlichen Belastung geht eine axSpA-Erkrankung auch mit einer großen psychosozialen Belastung einher, was die Lebensqualität der Patienten erheblich beeinträchtigt. Die Mehrheit der axSpA-Patienten berichten von einer psychologischen Belastung, Fatigue sowie Schwierigkeiten einen Beruf zu finden. Es besteht nach wie vor ein hoher Bedarf an therapeutischen Möglichkeiten zur wirksamen und sicheren Behandlung, da für viele Patienten mit nr-axSpA die Therapieziele einer niedrigen Krankheitsaktivität und besonders einer anhaltenden Remission nach wie vor mit den verfügbaren etablierten Therapieoptionen nicht erreicht werden.

Zielpopulation von Upadacitinib

Upadacitinib wird angewendet zur Behandlung der aktiven nicht röntgenologischen axialen Spondyloarthritis bei erwachsenen Patienten mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die unzureichend auf nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben. Entsprechend handelt es sich um Patienten, die trotz vorausgegangener medikamentöser Behandlung das Therapieziel Remission oder niedrige Krankheitsaktivität noch nicht erreicht haben. Aufgrund der vergleichbaren Krankheitslast der nr-axSpA und der AS ist auch für die nr-axSpA eine Unterteilung in Patienten, die naiv gegenüber einem bDMARD sind und bDMARD-erfahrene Patienten sinnvoll. Da keine

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Evidenz für die Ableitung eines Zusatznutzens vorliegt, wird im Rahmen des Dossiers jedoch auf eine separate Darstellung der beiden Populationen verzichtet.

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

Bei der nr-axSpA handelt es sich um eine chronische und in vielen Fällen 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 extraartikuläre Manifestationen), wobei die Krankheitsaktivität in den einzelnen Domänen patientenindividuell unterschiedlich stark ausgeprägt ist. Unbehandelt oder unzureichend behandelt ist die nr-axSpA mit chronischen Schmerzen verbunden und die Wahrscheinlichkeit für einen Progress zur AS mit zunehmenden irreversiblen Schäden und einer einhergehenden Verminderung der Funktionsfähigkeit erhöht, wodurch für die nr-axSpA-Patienten eine erhebliche physische und psychische Belastung besteht.

Für viele Patienten mit nr-axSpA sind trotz verfügbarer Therapieoptionen in Form von NSAR und Tumornekrosefaktor (TNF)-Inhibitoren, sowie den neu zugelassenen Interleukin-17-Inhibitoren, die Therapieziele einer niedrigen Krankheitsaktivität und besonders einer anhaltenden Remission nach wie vor nicht zu erreichen. Gründe dafür sind eine nicht ausreichende Wirksamkeit per se, ein Verlust der Wirksamkeit im Behandlungsverlauf, Kontraindikationen und die Entwicklung von Unverträglichkeiten. Entsprechend besteht weiterhin ein hoher Bedarf an neuen Therapieoptionen. Upadacitinib ist aufgrund des neuen Wirkmechanismus eine Bereicherung der Therapielandschaft und zeigt dabei konsistent hohe Ansprechraten und ein gut charakterisiertes Sicherheitsprofil.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Population (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Population ^{b,c,d}
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit aktiver nr-axSpA mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes CRP und/oder Nachweis durch MRT, die unzureichend auf NSAR angesprochen haben	Zielpopulation ^{b,c} : 9.946
		bDMARD-naiv ^{b,e} : 5.968
		bDMARD-erfahren ^{b,f} : 3.978
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung</p> <p>b: Bei der Herleitung der Patientenzahlen wurde grundsätzlich mit gerundeten Werten gerechnet.</p> <p>c: Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit aktiver nr-axSpA mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes CRP und/oder Nachweis durch MRT, die unzureichend auf NSAR angesprochen haben.</p> <p>d: GKV-Anteil von 88,0 %</p> <p>e: bDMARD-naiv: Erwachsene Patienten mit aktiver nr-axSpA mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes CRP und/oder Nachweis durch MRT, die unzureichend auf eine vorangegangene konventionelle Therapie angesprochen haben.</p> <p>f: bDMARD-erfahren: Erwachsene Patienten mit aktiver nr-axSpA mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes CRP und/oder Nachweis durch MRT, die unzureichend auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARDs angesprochen haben.</p> <p>bDMARD: Biologisches DMARD; CRP: C-reaktives Protein; DMARD: Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MRT: Magnetresonanztomografie; nr-axSpA: Nicht röntgenologische axiale Spondyloarthritis; NSAR: Nicht steroidales Antirheumatikum</p>		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit aktiver nr-axSpA mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes CRP und/oder Nachweis durch MRT, die unzureichend auf NSAR angesprochen haben	Zielpopulation ^b	Nicht belegt	9.946
		bDMARD-naiv ^c	Nicht belegt	5.968
		bDMARD-erfahren ^d	Nicht belegt	3.978
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung</p> <p>b: Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit aktiver nr-axSpA mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes CRP und/oder Nachweis durch MRT, die unzureichend auf NSAR angesprochen haben.</p> <p>c: bDMARD-naiv: Erwachsene Patienten mit aktiver nr-axSpA mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes CRP und/oder Nachweis durch MRT, die unzureichend auf eine vorangegangene konventionelle Therapie angesprochen haben.</p> <p>d: bDMARD-erfahren: Erwachsene Patienten mit aktiver nr-axSpA mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes CRP und/oder Nachweis durch MRT, die unzureichend auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARDs angesprochen haben.</p> <p>bDMARD: Biologisches DMARD; CRP: C-reaktives Protein; DMARD: Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MRT: Magnetresonanztomografie; nr-axSpA: Nicht röntgenologische axiale Spondyloarthritis; NSAR: Nicht steroidales Antirheumatikum</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit aktiver nr-axSpA mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes CRP und/oder Nachweis durch MRT, die unzureichend auf NSAR angesprochen haben	15.057,14 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung CRP: C-reaktives Protein; MRT: Magnetresonanztomografie; nr-axSpA: Nicht röntgenologische axiale Spondyloarthritis; NSAR: Nicht steroidales Antirheumatikum		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Zielpopulation	Adalimumab	Erwachsene Patienten mit aktiver nr-axSpA mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes CRP und/oder Nachweis durch MRT, die unzureichend auf NSAR angesprochen haben	12.429,69 €
		Certolizumab Pegol		12.429,69 €
		Etanercept		12.405,88 €
		Golimumab		10.416,60 € ^b 19.234,56 € ^c
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung b: Bei Gabe von 50 mg Golimumab monatlich c: Bei Gabe von 100 mg Golimumab monatlich CRP: C-reaktives Protein; MRT: Magnetresonanztomografie; nr-axSpA: Nicht röntgenologische axiale Spondyloarthritis; NSAR: Nicht steroidales Antirheumatikum</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die folgenden Angaben wurden der Fachinformation (FI) entnommen.

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

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.

Die empfohlene Dosis von Upadacitinib beträgt 15 mg einmal täglich.

Bei Patienten mit axialer Spondyloarthritis, 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.

Upadacitinib 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, damit sichergestellt ist, dass die gesamte Dosis korrekt eingenommen wird.

Laborkontrollen sind für absolute Neutrophilenzahl (ANC), absolute Lymphozytenzahl (ALC), Hämoglobin (Hb), Lebertransaminasen und Lipide empfohlen. Eine Unterbrechung der Behandlung kann erforderlich sein, bis die in Tabelle 1 der FI beschriebenen Laborwertabweichungen entsprechend normalisiert sind. Die Behandlung sollte bei Patienten mit einer ALC von weniger als $0,5 \times 10^9$ Zellen/l, einer ANC von weniger als 1×10^9 Zellen/l oder einem Hb-Wert von weniger als 8 g/dl nicht begonnen bzw. unterbrochen und nach Anstieg über den jeweiligen Wert wieder begonnen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der FI). Wenn bei einem Patienten eine schwere Infektion auftritt, sollte die Behandlung unterbrochen werden, bis die Infektion unter Kontrolle ist. Bei Verdacht auf arzneimittelinduzierte Leberschäden sollte die Behandlung vorübergehend unterbrochen werden. Die Patienten sollten entsprechend den internationalen klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie behandelt werden.

Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der FI)

Gegenanzeigen für die Anwendung von Upadacitinib sind Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der FI genannten sonstigen Bestandteile, eine aktive Tuberkulose oder aktive schwerwiegende Infektionen (siehe Abschnitt 4.4 der FI), schwere Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.2 der FI) sowie Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6 der FI).

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sind in Abschnitt 4.4 der FI detailliert beschrieben und betreffen Immunsuppressiva, schwerwiegende Infektionen, Virusreaktivierung, Impfung, maligne Erkrankungen, hämatologische Anomalien, Divertikulitis, kardiovaskuläres Risiko, Lipide, Anstieg der Lebertransaminasen und venöse Thromboembolie.

Die Kombination mit anderen potenten Immunsuppressiva wie Azathioprin, 6-Mercaptopurin, 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.

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. 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 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.

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sobald die Infektion unter Kontrolle ist, kann die Behandlung mit Upadacitinib fortgesetzt werden.

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)

In Abschnitt 4.5 der FI sind potenzielle Auswirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Upadacitinib (gleichzeitige Anwendung mit Cytochrom P450 (CYP)3A4-Inhibitoren und CYP3A4-Induktoren) sowie potenzielle Auswirkungen von Upadacitinib auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel beschrieben.

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

Eine Behandlung mit Upadacitinib ist während der Schwangerschaft kontraindiziert. Während der Stillzeit sollte Upadacitinib nicht angewendet werden.

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)

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.