

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

## Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Upadacitinib (RINVOQ®)*

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

### **Modul 3 A**

*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.*

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

Stand: 24.08.2022

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	25
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	33
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	37
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	42
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	43
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	45
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	54
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	54
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	58
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	60
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	61
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	64
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	65
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	65
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	66
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	68
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	68
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	77
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	78
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	78
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	84
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	84
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	85
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	86
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	89

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Prävalenz der peripheren und extraartikulären Manifestationen bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis und nicht röntgenologischer axialer Spondyloarthritis .....	18
Tabelle 3-2: ICD-10-GM .....	23
Tabelle 3-3: Übersicht der Studie 2 der SELECT-AXIS 2 Studie .....	32
Tabelle 3-4: Herleitung der Prävalenz erwachsener Patienten mit axSpA in Deutschland .....	35
Tabelle 3-5: Prävalenzraten und Patientenzahlen der axSpA in der erwachsenen deutschen Bevölkerung aus der GKV-Routinedatenanalyse stratifiziert nach Altersklassen und Geschlecht .....	35
Tabelle 3-6: Inzidenz der axSpA in Deutschland .....	36
Tabelle 3-7: 5-Jahres-Prognose für die 1-Jahres-Prävalenz der axSpA in der deutschen Gesamtbevölkerung .....	37
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Population .....	38
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	43
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) .....	57
Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	59
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	60
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	62
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	63
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) .....	63
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) .....	64
Tabelle 3-18: Überwachung der Laborparameter .....	69
Tabelle 3-19: Empfohlene Dosis bei schwerer Niereninsuffizienz <sup>a</sup> .....	70
Tabelle 3-20: Identifizierte und potenzielle Risiken sowie fehlende Informationen bei der Anwendung von Upadacitinib und entsprechende Maßnahmen zur Risikominimierung .....	78
Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	86

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Übersicht der SpA-Formen .....	11
Abbildung 2: Unterschiedliche klinische Manifestationen der SpA und die involvierten Zytokine .....	15
Abbildung 3: Übersicht zytokinvermittelter Signale durch den JAK-STAT-Signalweg.....	16
Abbildung 4: ASAS-Klassifikationskriterien für die axSpA .....	22
Abbildung 5: Treat-to-Target-Konzept in der SpA.....	26
Abbildung 6: ASAS-Empfehlungen zur Anwendung von bDMARDs bei Patienten mit axSpA .....	28
Abbildung 7: ASAS-Empfehlungen zur Überprüfung der bDMARD-Therapie .....	29
Abbildung 8: Herleitung der Prävalenz der axSpA.....	34
Abbildung 9: Ableitung der Anzahl der Patienten bzw. der GKV-Patienten in den Populationen.....	40

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
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
axSpA	Axiale Spondyloarthritis
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
bDMARD	Biologisches DMARD (Biological DMARD)
csDMARD	Konventionelles synthetisches DMARD (Conventional Synthetic DMARD)
CED	Chronisch-entzündliche Darmerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
CYP	Cytochrome P450
DAPSA	Disease Activity in Psoriatic Arthritis
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DMARD	Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
EAM	Extraartikuläre Manifestationen
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
EPO	Erythropoetin
ERAP-1	Endoplasmic Reticulum Aminopeptidase 1
EU	Europäische Union
FI	Fachinformation
EULAR	European League Against Rheumatism
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
GESPIC	German Spondyloarthritis Inception Cohort
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM-CSF	Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor)
HLA	Humanes Leukozytenantigen
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
JAK	Januskinase
k.A.	Keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
LDA	Low Disease Activity
MDA	Minimal Disease Activity
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex (Major Histocompatibility Complex)
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MRT	Magnetresonanztomografie
MTX	Methotrexat
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
nr-axSpA	Nicht röntgenologische axiale Spondyloarthritis
NSAID	Nicht steroidales Antirheumatikum (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug)
NSAR	Nicht steroidales Antirheumatikum
NY	New York
OPS	Operationen- und Prozeduren-Schlüssel
p.o.	Peroral
PsA	Psoriasis-Arthritis
PZN	Pharmazentralnummer

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
RA	Rheumatoide Arthritis
RMP	Risk-Management-Plan
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
RABBIT	Rheumatoide Arthritis – Beobachtung der Biologika-Therapie
s.c.	Subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch
SpA	Spondyloarthritis
STAT	Signal Transducers and Activators of Transcription
TB	Tuberkulose
TNF	Tumornekrosefaktor
TPO	Thrombopoetin
TVT	Tiefe Venenthrombose
TYK	Tyrosinkinase
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 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 (1). Für das vorliegende Dossier ergibt sich für Upadacitinib folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT):

- ein TNF-Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Golimumab oder Certolizumab Pegol)

Der Festlegung der ZVT durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wird gefolgt.

### 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).*

In einem Beratungsgespräch mit dem G-BA am 15. November 2018 (Beratungsanforderung: 2018-B-186) wurde die ZVT für das folgende vorläufige Anwendungsgebiet festgelegt (2):

„Erwachsene mit aktiver axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS, aber mit objektiven Anzeichen der Entzündung durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Magnetresonanztomografie (MRT), die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt.“

ZVT für Upadacitinib:

- „ein TNF- $\alpha$ -Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Golimumab oder Certolizumab pegol)“

Mit Zulassung der Indikationserweiterung am 27.07.2022 durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) wurde das Anwendungsgebiet geringfügig angepasst zu: „Erwachsene Patienten mit aktiver nicht röntgenologischer axialer Spondyloarthritis 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“. Dadurch ist der Zusatz „oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber diesen vorliegt“ weggefallen. Diese Änderungen haben jedoch keine Auswirkungen auf die vom G-BA vergebene ZVT. Der Festlegung der ZVT durch den G-BA wird gefolgt.

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

Nicht zutreffend.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

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

Die verwendeten Informationen wurden der Fachinformation zu Upadacitinib sowie der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch beim G-BA entnommen.

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

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

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation für RINVOQ® 15 mg Retardtabletten, RINVOQ® 30 mg Retardtabletten, RINVOQ® 45 mg Retardtabletten  
Stand: Juli 2022.
2. 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.

#### Beschreibung der Erkrankung

Die nr-axSpA ist eine chronische, entzündliche, rheumatische Erkrankung und gehört zur Gruppe der seronegativen Spondyloarthritis (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 nr-axSpA die röntgenologische axiale Spondyloarthritis, auch ankylosierende Spondylitis (AS), gerechnet (Abbildung 1); zur Gruppe der peripheren SpA zählt unter anderem die Psoriasis-Arthritis (PsA) (3-5).

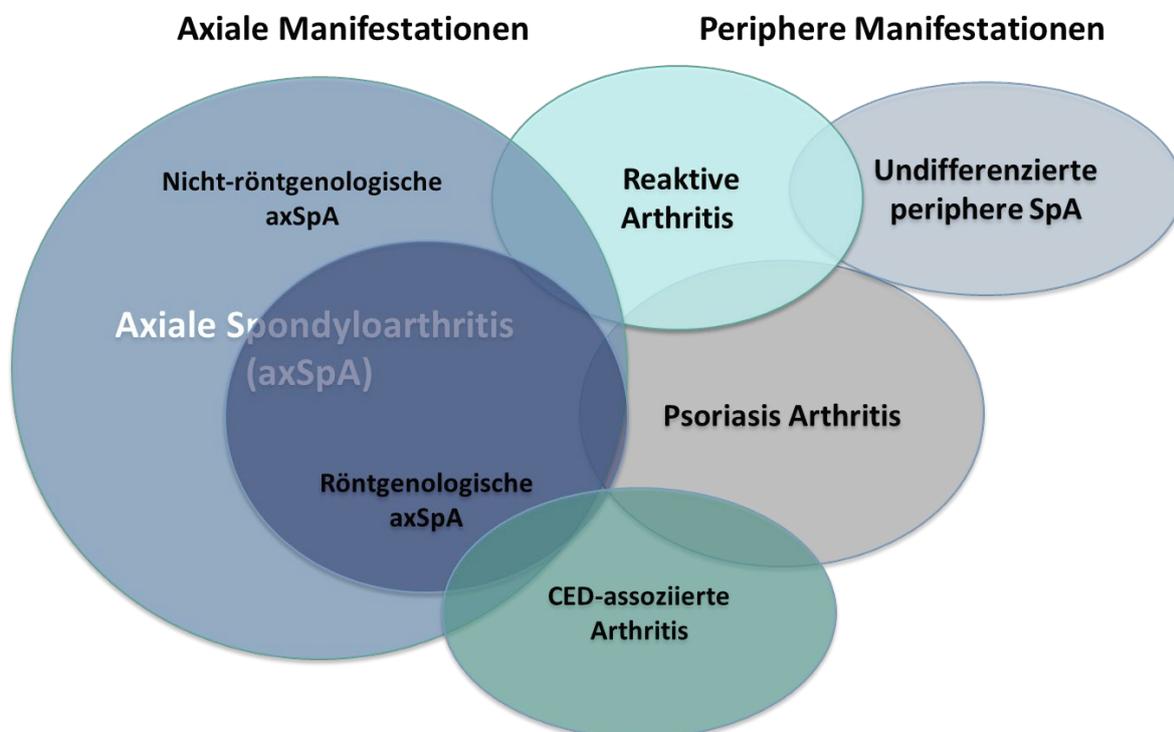


Abbildung 1: Übersicht der SpA-Formen

axSpA: Axiale Spondyloarthritis; CED: Chronisch-entzündliche Darmerkrankung; SpA: Spondyloarthritis

Quelle: Modifiziert nach (5)

Die gesamte Gruppe der SpA ist sehr heterogen, zeichnet sich jedoch durch ähnliche klinische Ausprägungen und gemeinsame genetische Merkmale aus (6, 7). So weisen die unterschiedlichen Erkrankungstypen 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 Entzündung der Augenhaut [Uveitis]). Zudem sind sie mit dem humanen Leukozytenantigen (HLA)-B27 assoziiert (8).

Patienten mit axSpA leiden unter chronischen Schmerzen und Bewegungseinschränkungen des Achsenskeletts (7). In der deutschen S3-Leitlinie werden nr-axSpA und AS als unterschiedlich starke Ausprägungen ein und desselben Krankheitsbildes angesehen, bei denen Unterschiede lediglich im Hinblick auf Krankheitsdauer und Ausmaß vorhandener struktureller Veränderungen bestehen (7). Auch international ist die vorherrschende Meinung, dass es sich bei der axSpA um ein kontinuierliches Krankheitsspektrum handelt und ein Progress von der nr-axSpA zur AS stattfinden kann, dennoch gibt es weiterhin Diskussionen darüber, ob es sich nicht um zwei unterschiedliche Krankheitsbilder handelt (9). Charakteristisch für die AS, die im deutschen Sprachraum auch oft 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, 10). Im Gegensatz dazu sind bei nr-axSpA-Patienten noch keine eindeutigen strukturellen Veränderungen in den Sakroiliakalgelenken im konventionellen Röntgenbild zu erkennen (7). Verschiedene Studien zeigen, dass die Entwicklung einer radiologischen Sakroiliitis zeitabhängig ist, bereits nach 2–3 Jahren anhaltender Symptome konnten entsprechende Läsionen in 20–30 % der Patienten nachgewiesen werden (11). Die Progressionsrate von nr-axSpA zu AS liegt über 2 Jahre bei etwa 10 % (12, 13), wobei der CRP-Status der Patienten als Risikofaktor gilt. So ist die 2-Jahres-Progressionsrate bei CRP-positiven nr-axSpA-Patienten auf 24 % erhöht (12). Über einen Zeitraum von 2–10 Jahre liegt die Progressionsrate insgesamt bereits bei 10–40 % (7, 14), wobei nicht alle Patienten mit einer nr-axSpA eine röntgenologische Sakroiliitis entwickeln. Bei einem Anteil von ca. 10–15 % bleibt der Progress zur AS aus (11).

In der Literatur wird die nr-axSpA oftmals zusammen mit der AS beschrieben und eine Unterscheidung ist nicht immer möglich. Die Zielpopulation von Upadacitinib im vorliegenden Dossier ist die aktive nr-axSpA. Eine Zulassung des Wirkstoffs für die aktive AS liegt bereits vor (15).

Das Leitsymptom der axSpA sind entzündliche, teilweise bereits chronifizierte Rückenschmerzen (7, 9). Zwischen dem Auftreten von entzündlichen Rückenschmerzen und der Diagnose axSpA 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 (16). Insbesondere die frühe Diagnose der nr-axSpA, bei der im Gegensatz zur AS noch keine strukturellen Veränderungen im Röntgenbild sichtbar sind, ist anspruchsvoll (17). Es gibt mehrere Gründe für die Verzögerung beider

Diagnosestellung. 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 nr-axSpA bleibt momentan noch eine Herausforderung (8).

Die Prävalenzrate der axSpA in der deutschen Bevölkerung liegt bei 0,34 % (18). Gewöhnlich treten die ersten Symptome einer axSpA im zweiten oder dritten Lebensjahrzehnt auf, wobei die Symptome einer nr-axSpA Männer und Frauen zu gleichen Teilen betreffen (7, 17). So zeigen z. B. die Daten der German Spondyloarthritis Inception Cohort (GESPIC) für die nr-axSpA einen Anteil von 42,9 % männlicher Patienten (19).

### **Ätiologie der Erkrankung**

Die Ursachen dieser multifaktoriellen Erkrankung sind noch nicht vollständig geklärt. Bei der Entstehung der axSpA spielen sowohl genetische als auch Umweltfaktoren eine wichtige Rolle, die auch Auswirkungen auf das Fortschreiten der Erkrankung hin zu einem röntgenologisch sichtbaren Verlauf haben können (7). Zudem scheinen mikrobielle sowie immunologische Faktoren involviert zu sein (10, 20). Der chronischen Entzündungsreaktion der axSpA liegt eine Fehlregulation des Immunsystems zugrunde, an der sowohl das angeborene als auch das adaptive Immunsystem beteiligt sind sowie eine Vielzahl von Zytokinen (21).

### **Genetische Faktoren**

Genetische Faktoren spielen eine große Rolle beim Risiko eine axSpA zu entwickeln. Der wichtigste Gen-Locus, der mit einer axSpA assoziiert ist, ist der Haupthistokompatibilitätskomplex (Major Histocompatibility Complex, MHC) (22). Der MHC umfasst eine Gruppe von Genen, die unter anderem wichtig für die Antigenpräsentation, die Immunantwort sowie die Signalübertragung von Zytokinen sind (23). Der zentrale genetische Faktor, der in Verbindung mit der axSpA gebracht wird und somit relevant ist für die AS sowie für die nr-axSpA, ist das MHC-Klasse-I-Allel HLA-B27 (10, 17). HLA-B27 codiert für einen Zelloberflächenrezeptor und aufgrund der genetischen Prädisposition wird dessen Rolle in der axSpA untersucht (8, 24-30). Die Prävalenz von HLA-B27 ist dabei vergleichbar zwischen AS und nr-axSpA (31-33). Nicht alle Patienten, die HLA-B27-positiv sind, entwickeln auch eine axSpA (34). Nach neueren Erkenntnissen sind neben HLA-B27 weitere Faktoren mit der Entstehung der axSpA assoziiert. 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 (35, 36).

Es gibt Anhaltspunkte dafür, dass nicht nur die Entwicklung einer axSpA, sondern auch die Schwere der Erkrankung genetisch festgelegt ist (7, 8, 37).

### **Weitere Risikofaktoren**

Neben den genetischen Ursachen können weitere Faktoren wie z. B. das Mikrobiom, mechanischer Stress, Infektionen, Medikamente und Toxine an der Entstehung einer axSpA beteiligt sein (20). Zahlreiche Experten unterstützen die Theorie, dass mechanischer Stress am Skelett, insbesondere an den Sehnenansätzen (Enthesen), die Entzündung initiiert. Dieser sogenannte Enthesenstress tritt bei der axSpA gewöhnlich als erstes an solchen Stellen im Bewegungsapparat auf, die einer besonderen Belastung durch Gewicht und/oder mechanischen Stress ausgesetzt sind (8, 38, 39). Aber auch mikrobieller Stress kann zur Entstehung der axSpA beitragen (8). In verschiedenen Studien konnte die AS mit einer vorherigen Entzündung des Darms oder Veränderungen im Mikrobiom des Darms assoziiert werden (24). Entzündliche Darmerkrankungen treten als Begleiterkrankung bei der AS und der nr-axSpA mit ähnlicher Häufigkeit auf (19). Weitere Risikofaktoren für die nr-axSpA und insbesondere für das Fortschreiten der Erkrankung zur röntgenologisch manifesten AS sind ein Alter von 20 – 30 Jahren, ein erhöhter Entzündungsmarker CRP im Blut und das männliche Geschlecht (40-42).

### **Pathogenese der Erkrankung**

Die treibende Kraft der axSpA-Pathogenese ist die Entzündung. Die genauen Mechanismen, durch die die Erkrankung entsteht und fortschreitet, sind bisher nicht bekannt (34). 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 (43). 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 (44). Es wird vermutet, dass die Knochenneubildungen an den Wirbelkörpererecken, die als Syndesmophyten bezeichnet werden und ausschließlich bei der AS zu finden sind, auf eine frühere Entzündung im subchondralen Knochenmark zurückzuführen sind. Eine frühe und wirksame Eindämmung der Entzündung kann demnach eine langfristige Ankylose und somit einen Progress der nr-axSpA zu AS verhindern (45).

Am Entzündungsgeschehen der SpA 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 für Therapeutika dar (Abbildung 2).

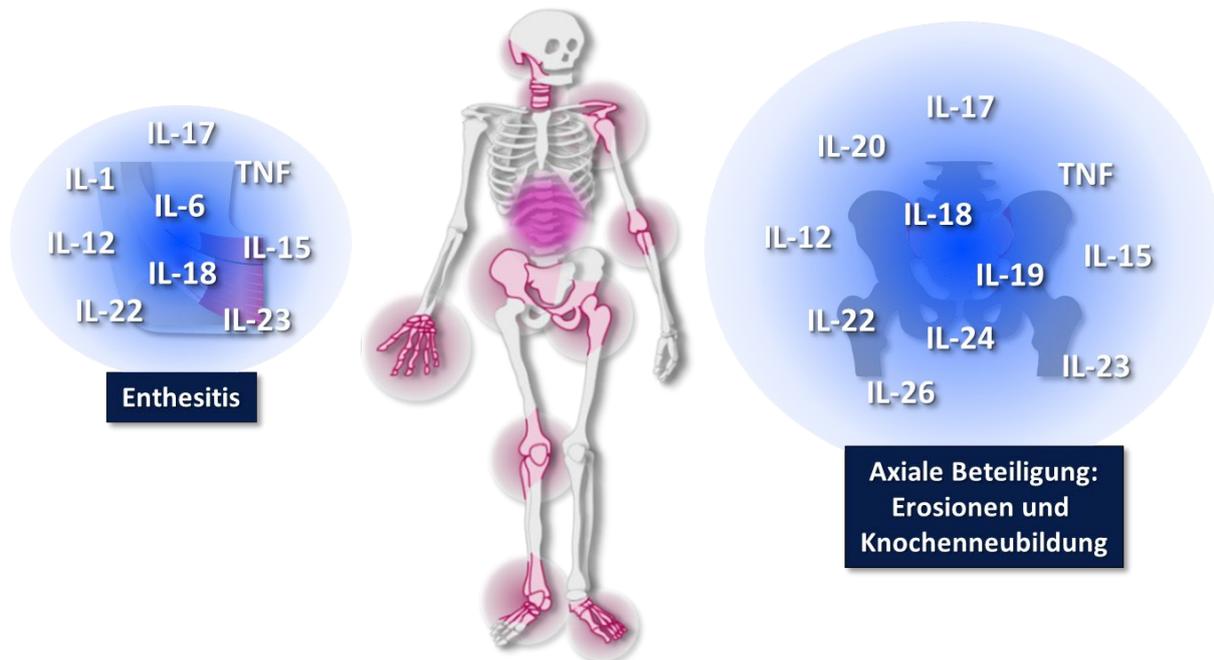


Abbildung 2: Unterschiedliche klinische Manifestationen der SpA und die involvierten Zytokine

IL: Interleukin; SpA: Spondyloarthritis; TNF: Tumornekrosefaktor

Quellen: Modifiziert nach (46-54)

Viele der proinflammatorischen Zytokine, die mit der Pathogenese der SpA 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 (55, 56).

### 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 (57, 58)

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 (59). 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 oder mehr 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 Tyrosinphosphorylierung 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 (58, 60, 61). 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 Tyrosinphosphorylierung des Rezeptors werden STAT-Moleküle nicht aktiviert und die Expression der betreffenden Gene unterbleibt (59).

Je nach Ligand 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) (62-64). Weitere von zytoplasmatischen JAK1-Signalen abhängige Prozesse sind u. a. die Aktivierung und funktionale Regulation von Synoviozyten und Osteoklasten bzw. der Knochenerosion (59, 64).

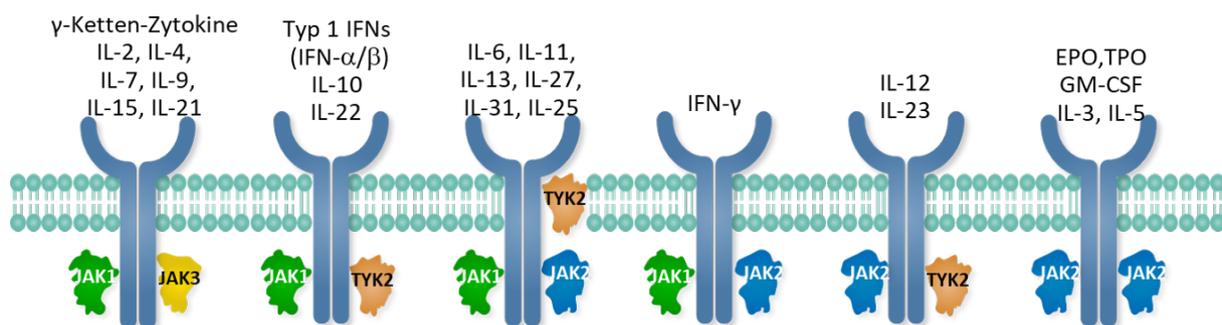


Abbildung 3: Übersicht zytokinvermittelter Signale durch den JAK-STAT-Signalweg

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

Quellen: Modifiziert nach (58, 59, 63, 65-69)

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 axSpA beteiligt sind, zu modulieren (53). Durch die JAK-Inhibierung können zytokinvermittelte Signaltransduktionswege direkt oder indirekt beeinflusst werden: Zytokine wie z. B. IL-15, IL-7, IL-12, Interferon (IFN)- $\gamma$ , IL-6, IL-22 und IL-23 aktivieren JAK und werden direkt inhibiert. Zytokine wie z. B. Tumornekrosefaktor (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 (53). Die Inhibierung von JAK stellt somit einen multizytokin-orientierten Ansatz zur Therapie des facettenreichen Krankheitsgeschehens der axSpA sowie weiterer chronisch-entzündlicher Erkrankungen dar.

## Symptomatik

Das Leitsymptom der nr-axSpA sind tiefsitzende entzündliche, teils chronifizierte Rückenschmerzen (7, 9), die länger als zwölf Wochen bestehen (7). Darunter leiden ca. 75 % der axSpA-Patienten, weshalb bei der nr-axSpA gerade dieser entzündlichen Form des bei einigen Patienten bereits chronifizierten Rückenschmerzes eine besondere Bedeutung zukommt (7, 70, 71). Charakteristisch für den entzündlichen Rückenschmerz bei der nr-axSpA 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 (72).

Weitere Manifestationen der nr-axSpA sowie der axSpA generell sind Entzündungen peripherer Gelenke (periphere Arthritis), Enthesitis sowie Daktylitis (9, 70). Die periphere Arthritis ist häufig mono- oder oligoartikulär ausgeprägt und betrifft bei vielen Patienten die unteren Extremitäten (70). Die Entzündung der Sehnenansätze tritt nicht nur an den typischen Positionen wie der Achillessehne und der Plantarfaszie auf, sondern auch an diversen weiteren Positionen, wie beispielsweise der Patellarsehne, den costochondralen Verbindungen sowie an ausgewählten Strukturen der Wirbelsäule (70). Verschiedene Studien zeigen, dass die peripheren und extraartikulären Manifestationen in ihrer Ausprägung und Häufigkeit zwischen AS und nr-axSpA-Patienten vergleichbar sind (19, 32, 73, 74). An einer Arthritis oder Enthesitis leiden etwa ein Drittel der Patienten, eine Daktylitis tritt bei weniger als 10 % auf (7, 73). Diese typischen Manifestationen können Schmerzen und/oder Schwellungen der Gelenke sowie der gelenknahen Strukturen verursachen und erheblich zur Krankheitslast beitragen (22, 51).

Zahlreiche axSpA-Patienten leiden an extraartikulären Manifestationen und Begleiterkrankungen, was die exakte Diagnose einer nr-axSpA im Gesamtspektrum der Spondyloarthritis zusätzlich erschweren kann (4, 17, 75). Klassische extraartikuläre Manifestationen bei nr-axSpA- und AS-Patienten sind Uveitis, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) und die Plaque Psoriasis (Schuppenflechte) (Tabelle 3-1) (7, 76).

Tabelle 3-1: Prävalenz der peripheren und extraartikulären Manifestationen bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis und nicht röntgenologischer axialer Spondyloarthritis

Klinische Manifestation, jemals	Prävalenz bei nr-axSpA % (95 %-KI)	Prävalenz bei AS % (95 %-KI)
Periphere Arthritis	27,9 (16,0 – 41,6)	29,7 (22,4 – 37,4)
Enthesitis	35,4 (6,1 – 71,2)	28,8 (2,6 – 64,8)
Dactylitis	6,0 (1,9 – 12,0)	6,0 (4,7 – 7,5)
Uveitis	15,9 (11,8 – 20,4)	23,0 (19,2 – 27,1)
CED	4,1 (2,3 – 6,5)	6,4 (3,9 – 9,7)
Psoriasis	10,9 (9,1 – 13,0)	10,2 (7,5 – 13,2)

AS: Ankylosierende Spondylitis; CED: Chronisch-entzündliche Darmerkrankung; KI: Konfidenzintervall;  
nr-axSpA: Nicht röntgenologische axiale Spondyloarthritis  
Quelle: (73)

Eine Meta-Analyse aus acht Kohortenstudien zeigt die Prävalenz der häufigsten peripheren und extraartikulären Manifestationen bei Patienten mit nr-axSpA und AS (73). Danach tritt eine Uveitis bei 15,9 % der nr-axSpA-Patienten auf. Eine CED kommt bei 4,1 % der nr-axSpA-Patienten vor, eine Psoriasis bei 10,9 % (73). Anhand dieser Analyse konnte gezeigt werden, dass es zwischen nr-axSpA und AS im Hinblick auf die Prävalenz von peripheren und extraartikulären Manifestationen mit Ausnahme der Uveitis keinen Unterschied gibt. Die Uveitis tritt vermutlich aufgrund einer längeren durchschnittlichen Erkrankungsdauer bei AS-Patienten etwas häufiger auf (77). Insofern stützen diese Daten die Auffassung, dass die nr-axSpA eine Frühform der AS darstellt und es sich bei beiden Formen der axSpA um eine Krankheitsentität handelt.

Die Lebensqualität der axSpA-Patienten, die von extraskelettalen Manifestationen betroffen sind, ist deutlich verringert. Jedoch leiden die Patienten nicht nur unter den durch die Entzündung verursachten Schmerzen, sondern weisen oftmals eine komplexe Schmerzsymptomatik auf, die auch eine Fibromyalgie einschließen kann (78, 79). Bei etwa zwei Drittel der axSpA-Patienten tritt zudem eine schwere Fatigue auf, die für eine zusätzliche Belastung der Patienten sorgt und die Bedeutung der psychischen Gesundheit in den Fokus rückt (7, 80).

Eine axSpA-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 (81).

## Diagnose und Klassifikationskriterien

### *Diagnose/Differentialdiagnostik*

#### *Diagnose*

Aufgrund der zahlreichen Manifestationen und Begleiterkrankungen stellt die exakte Diagnose der axSpA nach wie vor eine Herausforderung dar. Dabei können zwischen dem ersten Auftreten der Symptome und der Diagnosestellung, nicht zuletzt auch bedingt durch mögliche Differenzialdiagnosen, 5 – 7 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, die das Leitsymptom einer axSpA darstellen, fälschlicherweise als mechanische Rückenschmerzen diagnostiziert (82). Eine Untersuchung zeigt, dass insbesondere Ärzte ohne rheumatologischen Hintergrund bei ihrer Diagnose zu einer solchen Fehleinschätzung neigen (83). Um auch Nichtrheumatologen die Diagnose zu erleichtern, hat die Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) Empfehlungen entwickelt, die Ärzte bei der Identifizierung von Patienten mit axSpA unterstützen sollen. Für die weitere Untersuchung sollten die betreffenden Patienten mit Verdacht auf eine axSpA dann an einen Rheumatologen überwiesen werden (84).

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 (85). Mit zunehmendem Fortschreiten der Erkrankung kann es zu strukturellen Änderungen und somit Funktionsverlust, Einbußen der Lebensqualität und Arbeitsfähigkeit kommen. Die verspätete Diagnose führt dementsprechend dazu, dass Patienten oft schon beim Diagnosezeitpunkt irreversible Schäden besitzen (86, 87). 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 (88).

Die axSpA stellt eine schwerwiegende Erkrankung mit diversen Manifestationen dar, sodass oft eine multidisziplinäre Zusammenarbeit von Therapeuten verschiedenster Ausrichtung erforderlich ist (9).

Für die Diagnose einer axSpA 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 axSpA sollte bei Patienten, bei denen ein Verdacht auf die Erkrankung besteht, eine gründliche Untersuchung des gesamten Körpers erfolgen. Dabei spielt neben der Berücksichtigung verschiedener Laborparameter vor

allem im frühen Krankheitsstadium die Bildgebung mittels MRT eine wichtige Rolle. Bei der Erhebung der Anamnese und der körperlichen Untersuchung sollte berücksichtigt werden, dass eine axSpA verschiedene axiale und periphere muskuloskeletale Manifestationen sowie extraartikuläre Manifestationen haben kann (22).

### *Bildgebende Verfahren*

Die Bildgebung ist bei Patienten mit axSpA 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 MRT (7, 9, 70). Mittels der konventionellen Radiografie werden insbesondere die chronischen verknöcherten Strukturveränderungen einer AS 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 einer nr-axSpA, zudem können strukturelle Veränderungen (lokale Verfettung, Knochenneubildung oder Erosion) sichtbar gemacht werden (7).

### *Laboranalyse*

Es gibt bisher keinen Marker, mit dessen Hilfe eine axSpA eindeutig diagnostiziert werden kann. Dennoch gibt es zwei Laborparameter, die für die Diagnose einer axSpA im Allgemeinen relevant sind: HLA-B27 und das CRP (7, 70). Nicht alle Patienten, die HLA-B27 positiv sind, entwickeln auch eine axSpA, dennoch weisen ca. 74 % – 89 % der Patienten den genetischen Marker HLA-B27 auf (73, 89). Einige Studien sehen die Prävalenz von HLA-B27 in der nr-axSpA damit ähnlich hoch wie bei der AS (31, 33, 90-92), während einzelne Studien eine etwas niedrigere Prävalenz bei der nr-axSpA im Vergleich zur AS ausgeben (93). Das CRP dient als typischer Entzündungsmarker zur Erfassung und Überprüfung der Krankheitsaktivität. Die Verlässlichkeit der Aussagen hierzu ist jedoch limitiert (70). Nur ca. 40 – 60 % der axSpA-Patienten weisen im Verlauf ihrer Erkrankung einen erhöhten CRP-Wert auf (7). Die Entzündungswerte von nr-axSpA-Patienten fallen dabei niedriger aus als bei AS-Patienten. Der CRP-Wert wird daher zur Überwachung der Krankheitsaktivität und als prognostischer Faktor herangezogen, liefert darüber hinaus aber keine Hinweise auf die Belastung der Patienten durch die Erkrankung. Trotz unterschiedlicher Entzündungslast bestehen hier keine Unterschiede zwischen nr-axSpA und AS (19, 94). Obwohl die Laborbefunde bei einer axSpA nicht spezifisch sind, werden sie als Unterstützung bei der Diagnose genutzt.

### *Differentialdiagnostik*

Bestimmte Erkrankungen und Krankheitszustände können denen einer nr-axSpA ähneln und müssen daher ausgeschlossen werden (95). Zu den Erkrankungen mit ähnlicher Symptomatik gehören z. B. entzündliche Erkrankungen des Bewegungsapparates sowie degenerative Wirbelsäulenerkrankungen (22), aber auch systemische Erkrankungen, die mit Rückenschmerzen verbunden sind, wie z. B. die rheumatoide Arthritis (RA). RA-Patienten leiden, wie axSpA-Patienten, oft an progressiven Rückenschmerzen und Morgensteifigkeit. Im Gegensatz zu axSpA-Patienten tritt eine periphere Arthritis bei RA-Patienten häufig auf; zudem

sind sie häufig Rheumafaktor positiv und weisen oftmals Rheumaknoten auf, die gewöhnlich nicht bei axSpA-Patienten vorliegen (96, 97).

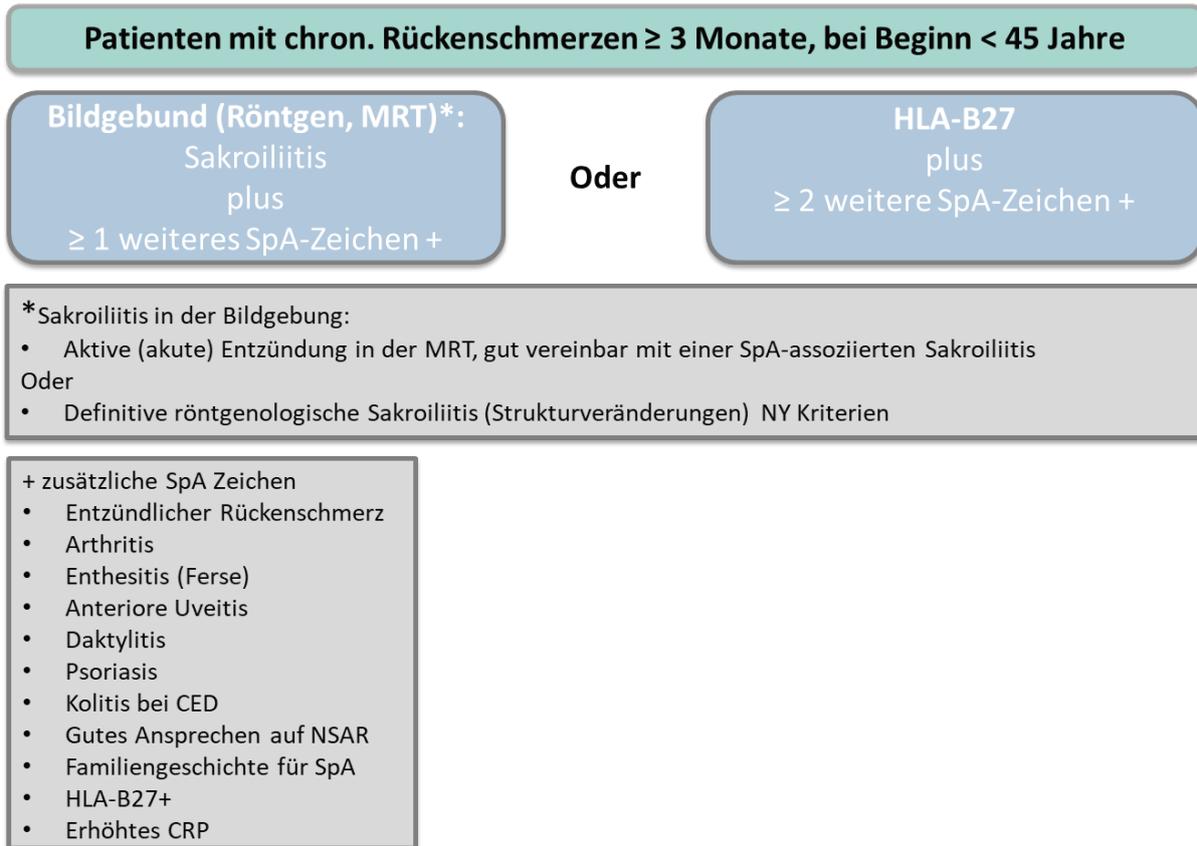
### ***Klassifikation***

Die Klassifikation der axSpA erfolgte lange Zeit ausschließlich anhand der modifizierten New-York-Kriterien, die 1984 explizit für die AS entwickelt wurden und sich neben ausgewählten klinischen Parametern vor allem auf den röntgenologischen Befund zum Schweregrad der Veränderungen in den Sakroiliakalgelenken stützen (7, 98). Patienten in einem frühen Erkrankungsstadium, d. h. Patienten mit nr-axSpA, können mit diesen Klassifikationskriterien jedoch nicht erfasst werden, da im Röntgenbild ausschließlich strukturelle Veränderungen, nicht aber Entzündungen, sichtbar gemacht werden können (5). Um das gesamte Spektrum der axSpA zu erfassen, wurden 2009 die ASAS-Klassifikationskriterien entwickelt (3). Sie nutzen die Fortschritte in der MRT-Diagnostik mithilfe derer Entzündungen in der Wirbelsäule und den Sakroiliakalgelenken detektiert werden können noch bevor es zu knöchernen Veränderungen kommt. Anhand der MRT-Bildgebung im Rahmen der ASAS-Klassifikation kann eine Erkrankung entsprechend früher erkannt und behandelt werden (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 (AS) eingeschlossen (7). Diese Neuerung ermöglicht es, Patienten früh in ihrem Krankheitsverlauf zu identifizieren, noch bevor sie als AS-Patienten klassifiziert werden können (99).

Als Hauptkriterien sind chronische, entzündliche Rückenschmerzen, die seit mindestens drei Monaten 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  $\geq 2$  weitere SpA-Zeichen) oder Bildgebung (Sacroiliitis in der Bildgebung plus  $\geq 1$  weiteres SpA-Zeichen) erfolgen (Abbildung 4) (7). Werden die ASAS-Kriterien erfüllt und bestehen strukturelle Veränderungen der Sakroiliakalgelenke gemäß der modifizierten New-York-Kriterien, liegt eine AS vor. Werden hingegen nur die ASAS-Kriterien nicht aber die modifizierten New-York-Kriterien erfüllt, liegt eine nr-axSpA vor (7).



#### 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 Leukozytenantigen;  
 MRT: Magnetresonanztomografie; NSAR: Nicht steroidales Antirheumatikum; NY: New York;  
 SpA: Spondyloarthritis  
 Quelle: Modifiziert nach (7) (Publikation mit Genehmigung durch die Deutsche 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 nr-axSpA in Deutschland noch gemeinsam mit der AS, wie in Tabelle 3-2 dargestellt, codiert.

Tabelle 3-2: ICD-10-GM

ICD-10-GM	Beschreibung
M45.-	<b>Spondylitis ankylosans</b> Inkl.: Chronische Polyarthritits 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: (100)	

*Klassifikation nach Schweregrad*

Für die Einteilung nach Schweregrad einer axSpA 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 (7, 101). 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 (102). 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 den patientenberichteten globalen Einschätzungen zur Krankheitsaktivität zusammen (103, 104). Für den ASDAS wurden vier verschiedene Krankheitszustände und die dazugehörigen Schwellenwerte definiert: inaktive Erkrankung ( $< 1,3$ ), niedrige Krankheitsaktivität ( $\geq 1,3$  und  $< 2,1$ ), hohe Krankheitsaktivität ( $\geq 2,1$  und  $\leq 3,5$ ) und sehr hohe Krankheitsaktivität ( $> 3,5$ ) (105, 106). Sowohl BASDAI als auch ASDAS wurden für die Bewertung der Krankheitsaktivität in der AS entwickelt, sind aber gleichermaßen auch für die Beurteilung in der nr-axSpA geeignet (93). 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, 9).

### **Charakterisierung der Zielpopulation**

Die Zielpopulation für die Behandlung mit Upadacitinib sind 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).

### 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 nr-axSpA ist sehr heterogen und erstreckt sich über verschiedene klinische Domänen (axiale bzw. periphere Spondyloarthritis, Enthesitis, Daktylitis und extraartikuläre Manifestationen) (7, 17). Patienten mit nr-axSpA leiden unter chronischen Schmerzen und bei fortschreitender Erkrankung mit Progression zur AS können Bewegungseinschränkungen des Achsenskeletts folgen (7). Etwa 10 – 40 % der Patienten mit nr-axSpA entwickeln über einen Zeitraum von 2 – 10 Jahren eine AS (7, 14), wobei die Krankheitslast bereits in der Frühform vergleichbar ist mit der von AS-Patienten (17). Gemäß der deutschen S3-Leitlinie (7), die sich an den ASAS/EULAR-Empfehlungen von 2016 (9) orientiert, erfordert die gesamte Gruppe der axSpA einen multimodalen Behandlungsansatz aus nicht pharmakologischer und pharmakologischer Intervention. Die nicht pharmakologische Intervention zielt vornehmlich auf eine gesteigerte körperliche Aktivität ab. Hierzu zählen sowohl eine vermehrte Alltagsaktivität als auch sportliche Betätigung und Physiotherapie (7). An dieser Stelle wird jedoch ausschließlich auf die medikamentöse Therapie der nr-axSpA eingegangen, die sich im Wesentlichen von den Empfehlungen zur Behandlung der axSpA (7) ableitet.

Seit der Zulassung der ersten biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (Biological Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug, bDMARD) hat sich die Therapielandschaft in der Indikation axSpA verändert, trotzdem sprechen – basierend auf den ASAS40-Kriterien – nur etwa 50 % der Patienten auf eine Therapie mit bDMARDs an. Nur etwa 15 – 25 % der Patienten erreichen eine klinische Remission, sodass neue Wirkprinzipien dringend benötigt werden (34, 107-114). 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 (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 der axSpA 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 (115).

#### **Behandlungsmanagement und Therapieziele**

Das primäre Ziel sowohl der ASAS/EULAR- als auch der deutschen S3-Leitlinie bei der Behandlung von Patienten mit axSpA 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 eines Progress mit fortschreitenden strukturellen Veränderungen und den Erhalt der körperlichen Funktionsfähigkeit sowie des sozialen Lebens und der Arbeitsfähigkeit erreicht werden (7, 9).

Den ASAS/EULAR-Therapieempfehlungen liegt der sogenannte Treat-to-Target-Ansatz zugrunde (Abbildung 5) (9, 116). Ein wichtiger Aspekt dieses Konzeptes ist, dass die Behandlung gemäß einem vordefinierten Behandlungsziel erfolgt, welches gemeinsam von Patienten und Rheumatologen bestimmt wird (9). Wird das Therapieziel nicht erreicht, muss die Therapie angepasst werden (116, 117). 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 (116, 117).

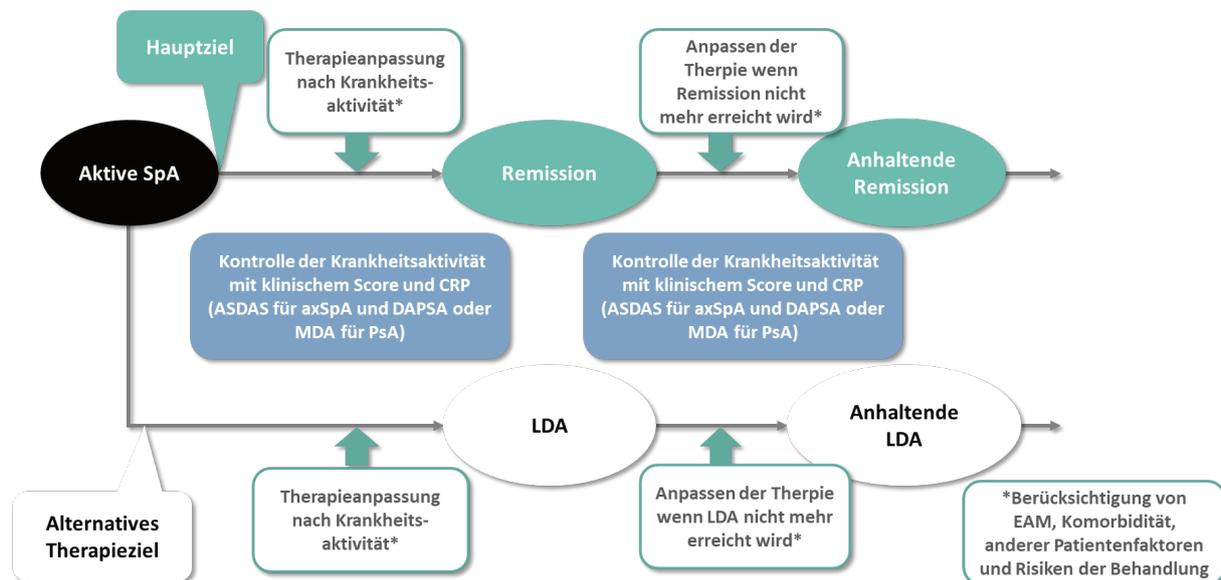


Abbildung 5: Treat-to-Target-Konzept in der SpA

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: Low Disease Activity; MDA: Minimal Disease Activity;

PsA: Psoriasis-Arthritis; SpA: Spondyloarthritis

Quelle: Modifiziert nach (116)

Auch die aktuelle deutsche S3-Leitlinie sieht bei der Behandlung von Patienten mit axSpA die Reduktion der Krankheitsaktivität und das Erreichen einer klinischen Remission an zentraler Stelle (7). Die Remission wird in der Leitlinie definiert 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 festzulegen, welches mit dem Patienten vereinbart wurde (9).

### ***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 nr-axSpA 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 (9).

Die im Folgenden beschriebene medikamentöse Therapie der nr-axSpA leitet sich aus den Empfehlungen der ASAS/EULAR-Leitlinie sowie der deutschen S3-Leitlinie für die axSpA ab (7, 9), da es für die nr-axSpA keine gesonderten Therapieempfehlungen gibt. So basieren einige Annahmen und Empfehlungen für die Therapie der nr-axSpA aufgrund fehlender Daten zu nr-axSpA-Patienten auf einem Analogieschluss zur AS bzw. werden unter axSpA zusammengefasst. Eine medikamentöse Behandlung der Symptome von Patienten mit aktiver axSpA mit NSAR ist das Mittel der ersten Wahl, um eine Schmerzreduktion und eine Verbesserung der Beweglichkeit der Wirbelsäule zu erreichen (7, 9). Hierbei sind mögliche Nebenwirkungen, insbesondere einer hochdosierten Dauertherapie, gegen den Nutzen abzuwägen. AS-Patienten mit erhöhten Entzündungswerten profitieren nachweislich von einer Dauertherapie (9, 118), während sich eine hochdosierte Anwendung von NSAR bei nr-axSpA-Patienten nach einer Analyse der deutschen Inzeptionskohorte GESPIC nicht vorteilhaft auf eine röntgenologische Progression auswirkt (119). Wenn eine erste NSAR-Therapie nicht wirksam ist oder nicht vertragen wird, sollte ein zweites NSAR 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 (9). 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 anderen konventionellen synthetischen DMARD (Conventional Synthetic DMARD, csDMARD) erwogen werden, wobei diese im Gegensatz zu anderen rheumatischen Erkrankungen bei der axSpA keine oder nur eine geringe Wirkung zeigen (7, 9).

Bei inadäquatem Ansprechen auf eine konventionelle Therapie unter hoher Krankheitsaktivität ist eine bDMARD-Therapie angezeigt, wobei in der Indikation nr-axSpA zusätzlich ein objektiver Entzündungsnachweis vorliegen muss. Die TNF-Inhibitoren wurden als erste

bDMARDs zur Behandlung der axSpA zugelassen (120-124). Neuere Therapieoptionen stellen die IL-17-Inhibitoren Ixekizumab und Secukinumab dar, welche zunächst für die Behandlung der AS zugelassen wurden und nun ebenfalls für die Therapie erwachsener Patienten mit aktiver nr-axSpA zur Verfügung stehen, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben (125, 126). Bei der Auswahl eines konkreten Wirkstoffs sollten mögliche extraartikuläre Manifestationen (z. B. Uveitis, CED, Psoriasis) der axSpA in Betracht gezogen werden (7, 9).

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

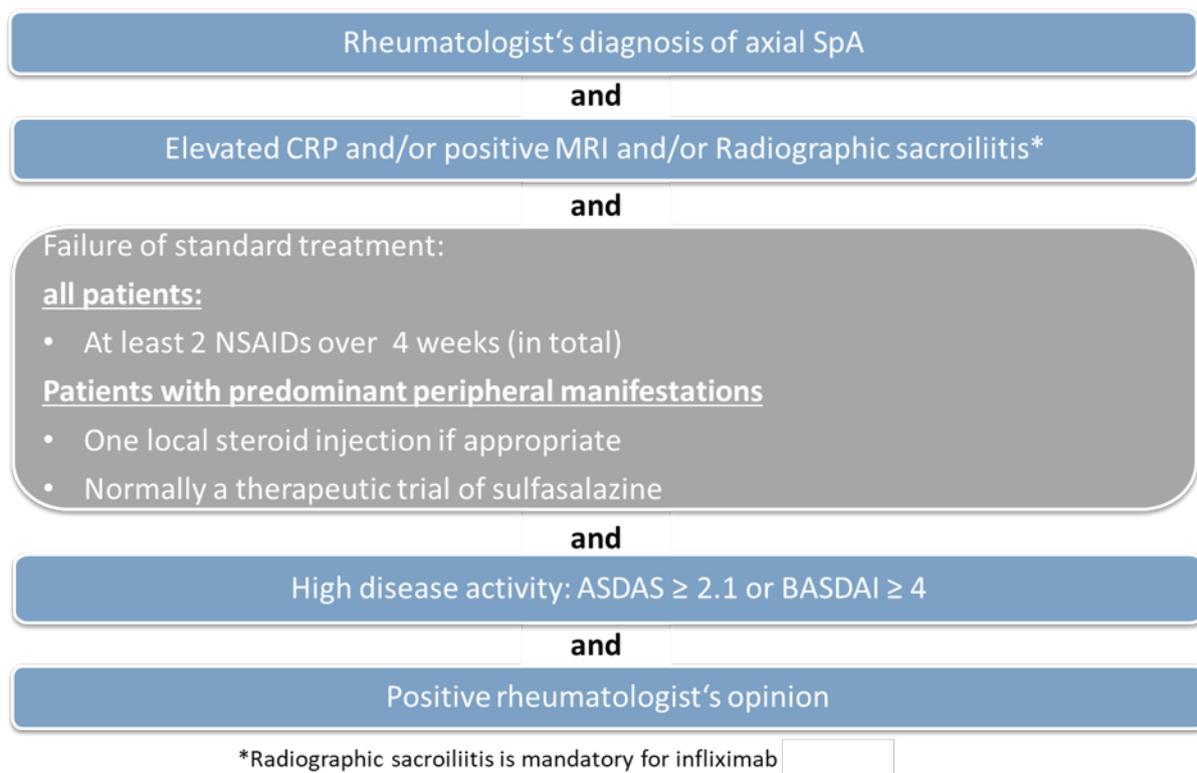


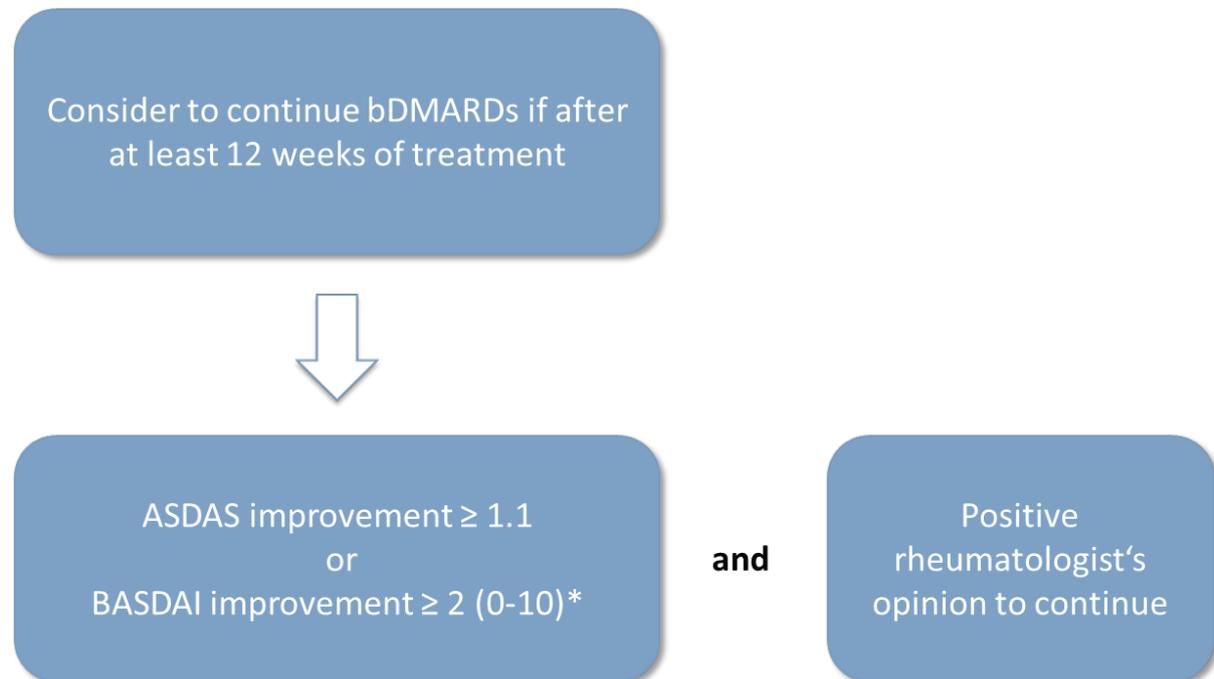
Abbildung 6: ASAS-Empfehlungen zur Anwendung von bDMARDs bei Patienten mit axSpA

\*Röntgenologische Sakroiliitis ist notwendig für Infliximab.

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; MRI: Magnetic Resonance Imaging; NSAID: Nicht steroidales Antirheumatikum; SpA: Spondyloarthritis

Quelle: Modifiziert nach (9)

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 (127). Der anhaltende Nutzen der bDMARD-Therapie sollte fortwährend überprüft werden, wie in Abbildung 7 dargestellt:



\*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

Quellen: (7, 9)

Bei unzureichendem Ansprechen auf die bDMARD-Therapie, sollte ein Wechsel zu einem anderen TNF-Inhibitor bzw. zu einem (neu in der Indikation zugelassenen) IL-17-Inhibitor in Erwägung gezogen werden (7).

#### Aktuelle Therapieoptionen

Die aktuell in der Indikation nr-axSpA verfügbaren Therapieoptionen lassen sich in verschiedene Wirkstoffklassen unterteilen. Zunächst können zur Symptomkontrolle NSAR 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, da es kaum Wirksamkeitsnachweise für die Achsenskelettsymptomatik gibt, 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 axSpA spielen. Fünf der derzeit verfügbaren bDMARDs sind TNF-Inhibitoren: Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept und Golimumab sind sowohl für die Behandlung der AS als auch der nr-axSpA zugelassen, Infliximab hingegen besitzt keine Zulassung für die nr-axSpA. Des Weiteren stehen seit 2019 mit Ixekizumab und Secukinumab zwei IL-17-Inhibitoren zur Verfügung, die für die Gesamtheit der axSpA zugelassen sind (7, 9, 115).

### ***Limitationen***

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. Bisher steht keine Behandlungsoption zur Verfügung, mit der die Therapieziele einer Remission oder niedrigen Krankheitsaktivität bei allen Patienten dauerhaft erreicht werden können. Gründe dafür sind eine nicht ausreichende Wirksamkeit per se, 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, 115).

Unter der Therapie mit NSAR werden häufig gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit und Durchfall sowie kardiovaskuläre Nebenwirkungen beobachtet (7, 128). Eine systemische Langzeittherapie mit Glukokortikoiden wird bei Patienten mit Achsen skelettbeteiligung nicht empfohlen, lokale Injektionen können allerdings, trotz unzureichender Evidenz für eine Wirksamkeit, bei einer zusätzlichen peripheren Lokalisation erwogen werden (7). Viele der bei anderen rheumatischen Erkrankungen wirksamen csDMARDs wie MTX, Leflunomid und Sulfasalazin zeigen bei der axSpA keine oder nur eine geringe Wirkung (7).

Eine Behandlung mit bDMARDs (TNF-Inhibitoren bzw. IL-17-Inhibitoren) zeigt unabhängig vom röntgenologischen Befund oft eine gute Wirksamkeit, aber für eine Vielzahl 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, 115, 129). Des Weiteren lässt sich durch die Behandlung mit TNF-Inhibitoren die Knochenneubildung im Sinne einer Verlangsamung zwar beeinflussen, nach aktuellem Kenntnisstand aber nicht in Gänze stoppen (38, 130). Außerdem sollten bei der patientenindividuellen Auswahl eines bDMARDs neben der klinischen Aktivität der verschiedenen 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. Insbesondere die Berücksichtigung der vorhandenen Komorbiditäten ist für die Therapiewahl von zentraler Bedeutung. So ist unter den bDMARDs aktuell ausschließlich Adalimumab für die Behandlung

einer Uveitis, die häufig im Zusammenhang mit einer axSpA auftritt, zugelassen (131). Insgesamt ist das Nutzen-Risiko-Profil der bDMARDs als günstig einzuschätzen (7).

Trotz der bereits existierenden medikamentösen Behandlungsoptionen für die nr-axSpA 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 Progress der Erkrankung zur AS zuverlässig verhindert 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 nr-axSpA zur Verfügung steht.

### **Upadacitinib in der Behandlung der nr-axSpA**

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 Erkrankungen pathologisch überproduziert und spielen auch bei rheumatischen Erkrankungen wie der nr-axSpA eine zentrale Rolle im Entzündungsgeschehen (53). Upadacitinib ist der erste in der Indikation nr-axSpA 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 (59, 64, 132). Entsprechend stellen besonders JAK1-Inhibitoren effektive Wirkstoffe für eine Behandlung der nr-axSpA dar, vor allem auch unter dem Aspekt der Abwendung einer Progression zur AS. 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 (133). Ziel der Entwicklung von Upadacitinib war ein optimiertes Nutzen-Risikoprofil mit hoher klinischer Wirksamkeit und einem gut charakterisierten Sicherheitsprofil (133).

Tabelle 3-3: Übersicht der Studie 2 der SELECT-AXIS 2 Studie

SELECT-AXIS 2 (M19-944)	
<b>Population</b>	Erwachsene Patienten mit aktiver nr-axSpA und objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die unzureichend auf eine konventionelle Therapie mit mindestens zwei NSAR angesprochen haben.
<b>Intervention</b>	Upadacitinib 15 mg vs. Placebo
<b>Primärer Endpunkt</b>	Anteil der Patienten, die zu Woche 14 ein Ansprechen nach ASAS40 zeigen
<b>Signifikante Ergebnisse (primärer Endpunkt, Remission, niedrige Krankheitsaktivität)</b>	Der primäre Endpunkt wurde erreicht, indem Upadacitinib eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo bezüglich des Ansprechens nach ASAS40 zu Woche 14 zeigte. Zudem wurde eine statistisch signifikante Überlegenheit von Upadacitinib gegenüber Placebo bezüglich Remission (ASAS-PR; ASDAS inaktive Erkrankung) bzw. niedriger Krankheitsaktivität (ASDAS niedrige Krankheitsaktivität) zu Woche 14 festgestellt.
AS: Ankylosierende Spondylitis; ASAS: Assessment of SpondyloArthritis International Society; ASAS-PR: ASAS-partielle Remission; ASAS40: 40 % Verbesserung der ASAS-Kriterien; ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; CRP: C-reaktives Protein; MRT: Magnetresonanztomografie; nr-axSpA: Nicht röntgenologische axiale Spondyloarthritis; NSAR: Nicht steroidales Antirheumatikum	

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Upadacitinib in der Indikation nr-axSpA wurde in der Studie 2 einer pivotalen Phase-III-Studie (SELECT-AXIS 2) untersucht. Darunter sind bDMARD-naive Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine konventionelle Therapie mit mindestens zwei NSAR sowie Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf höchstens ein bDMARD. Die Patienten erhielten jeweils oral, einmal täglich 15 mg Upadacitinib oder Placebo. Die Placebogruppe erhielt ab Woche 52 Upadacitinib 15 mg (134).

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 4A Abschnitt 4.3.1.3).

### Fazit

Für viele Patienten mit nr-axSpA sind trotz verfügbarer etablierter Therapieoptionen in Form von NSAR und TNF-Inhibitoren, sowie der neu zugelassen 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 gut charakterisiertes 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 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 (15). Es liegen derzeit nur unzureichende Daten zur Prävalenz und Inzidenz der aktiven nr-axSpA in Deutschland vor. Die Patientenzahlen werden daher auf der Grundlage einer Routinedatenanalyse der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) zu Patienten mit axSpA hergeleitet, welche dem Modul 3A des Nutzendossiers für Ixekizumab in der Indikation aktive axSpA entnommen und ebenso im Modul 3B des Nutzendossiers für Upadacitinib in der Indikation AS aufgegriffen wurde (18, 135). Dem im Modul 3A des Ixekizumab-Dossiers sowie Modul 3B des genannten Upadacitinib-Dossiers beschriebenen Vorgehen wird in der nachfolgenden Herleitung der Patientenzahlen weitestgehend gefolgt (18, 135). Das genannte Verfahren wurde als Grundlage gewählt, da dieses die aktuellsten Informationen abbildet und derselbe ICD-10-Code sowohl für AS als auch für nr-axSpA verwendet wird. Falls aktuellere Daten vorlagen, wurden diese der Berechnung zugrunde gelegt.

Die Berechnungen zur Prävalenz und Inzidenz in dem vorliegenden Dossier wurden mit Excel durchgeführt und basieren auf gerundeten Zahlen (136).

#### **Prävalenz der axSpA in Deutschland**

Die Prävalenz der axSpA in der erwachsenen Bevölkerung wird ausgehend von der Gesamtbevölkerung in Deutschland hergeleitet (Abbildung 8):

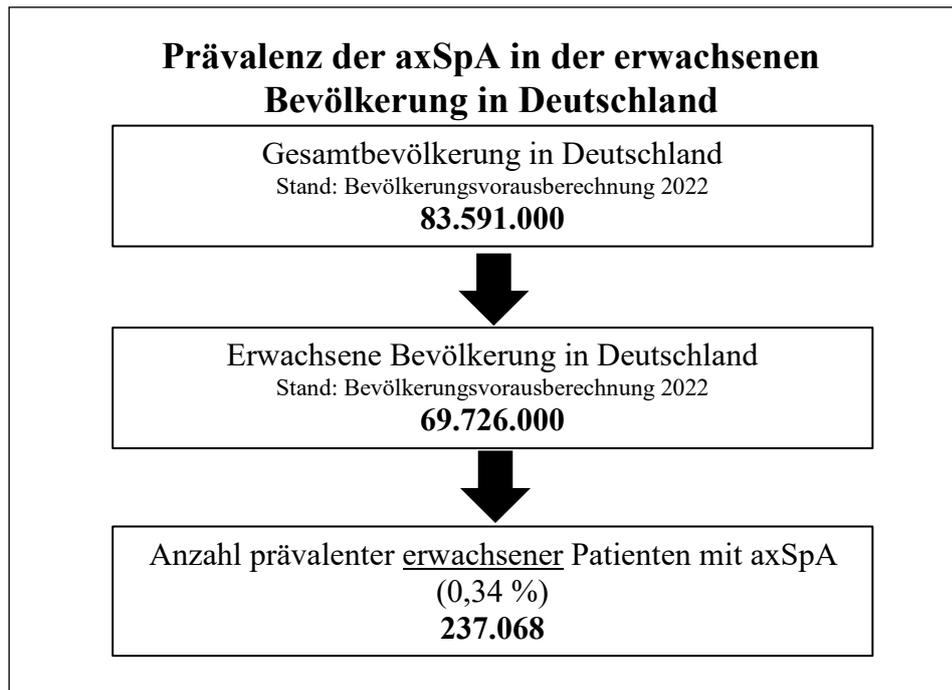


Abbildung 8: Herleitung der Prävalenz der axSpA

Die axSpA umfasst sowohl die AS als auch die nr-axSpA.

AS: Ankylosierende Spondylitis; axSpA: Axiale Spondyloarthritis; nr-axSpA: Nicht röntgenologische axiale Spondyloarthritis

Quellen: (18, 136, 137)

### ***Prävalenz der axSpA in der erwachsenen deutschen Bevölkerung***

In Deutschland liegt die Prävalenz der axSpA, unter welcher die nr-axSpA. eingegliedert wird, bei 0,34 % der erwachsenen Bevölkerung (18). 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 (18). In Bezug auf die Vorausberechnungen (Variante 2 Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung [G2, L2, W2]) der deutschen Gesamtbevölkerung im Jahr 2022 von 83.591.000 und unter Berücksichtigung eines Anteils an Erwachsenen von 83,4 % (69.726.000) entspricht dies einer Anzahl von 237.068 erwachsenen axSpA-Patienten in Deutschland (Tabelle 3-4) (136, 137).

Tabelle 3-4: Herleitung der Prävalenz erwachsener Patienten mit axSpA in Deutschland

Population	Anzahl
Gesamtbevölkerung in Deutschland Stand: Bevölkerungsvorausberechnung 2022	83.591.000
Erwachsene Bevölkerung in Deutschland Stand: Bevölkerungsvorausberechnung 2022	69.726.000
Anzahl prävalenter erwachsener Patienten mit axSpA <sup>a</sup> 0,34%	237.068
a: Die axSpA umfasst sowohl die AS als auch die nr-axSpA. AS: Ankylosierende Spondylitis; axSpA: Axiale Spondyloarthritis; nr-axSpA: Nicht röntgenologische axiale Spondyloarthritis Quellen: (18, 136, 137)	

**Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede**

Wie in **Error! Not a valid bookmark self-reference.** 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, 138), ist auch in der GKV-Routinedatenanalyse (Beobachtungszeitraum: 01.01.2018 – 31.12.2018) im Modul 3A des Ixekizumab-Dossiers abgebildet (18).

Tabelle 3-5: Prävalenzraten und Patientenzahlen der axSpA in der erwachsenen deutschen Bevölkerung aus der GKV-Routinedatenanalyse stratifiziert nach Altersklassen und Geschlecht

Alterskategorien	Männlich		Weiblich		Gesamt	
	Anzahl <sup>a</sup>	Anteil in % <sup>b</sup>	Anzahl <sup>a</sup>	Anteil in % <sup>b</sup>	Anzahl <sup>a</sup>	Anteil in % <sup>b</sup>
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

Alterskategorien	Männlich		Weiblich		Gesamt	
	Anzahl	Anteil (%)	Anzahl	Anteil (%)	Anzahl	Anteil (%)
80 – 84	394	5,52	198	4,35	592	5,06
≥ 85	153	2,14	119	2,61	272	2,33
<b>Gesamt</b>	<b>7.138</b>	<b>61,07</b>	<b>4.551</b>	<b>38,93</b>	<b>11.689</b>	<b>100</b>

a: Entspricht der Anzahl an Patienten in der GKV-Routinedatenanalyse im Modul 3A des Ixekizumab-Dossiers  
b: Geschlechterbezogene Anteile (Summe männlich = 100 % und Summe weiblich = 100 %)  
axSpA: Axiale Spondyloarthritis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung  
Quelle: (18)

### Inzidenz der axSpA in Deutschland

Es liegen keine adäquaten Daten zur Inzidenz der axSpA in Deutschland vor (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Inzidenz der axSpA in Deutschland

Population	Anzahl
Gesamtbevölkerung in Deutschland Stand: Bevölkerungsvorausberechnung 2022	83.591.000
Anzahl inzidenter erwachsener Patienten mit axSpA <sup>a</sup>	k.A. <sup>b</sup>

a: Die axSpA umfasst sowohl die AS als auch die nr-axSpA.  
b: Es liegen keine adäquaten Daten zur Inzidenz der axSpA in Deutschland vor.  
AS: Ankylosierende Spondylitis; axSpA: Axiale Spondyloarthritis; k.A.: Keine Angabe; nr-axSpA: Nicht röntgenologische axiale Spondyloarthritis  
Quellen: (136)

*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.*

### Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Eine Prognose der zukünftigen Prävalenz- und Inzidenzraten kann der Literatur derzeit nicht entnommen werden. Die zukünftige Veränderung der Patientenzahlen beruht somit einerseits auf der sich verändernden Gesamtbevölkerungszahl basierend auf der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland (Variante 2 Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung (G2, L2, W2) (137) als auch auf der GKV-Datenanalyse des Ixekizumab-Dossiers (18). Es ist mit gleichbleibenden Raten in den kommenden Jahren von 0,34% zu rechnen (18). Die tatsächlichen Patientenzahlen werden sich somit nur geringfügig aufgrund der sich verändernden Gesamtbevölkerungszahl verändern (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: 5-Jahres-Prognose für die 1-Jahres-Prävalenz der axSpA in der deutschen Gesamtbevölkerung

Jahr	Erwachsene Bevölkerung <sup>a</sup>	Prävalenz der axSpA (0,34 %) <sup>b</sup>
2022	69.726.000	237.068
2023	69.708.000	237.007
2024	69.658.000	236.837
2025	69.600.000	236.640
2026	69.526.000	236.388
2027	69.431.000	236.065

a: Die Werte basieren auf der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland; Variante 2 Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung (G2, L2, W2) (137).  
b: Anteil aus der GKV-Datenanalyse im Modul 3A des Ixekizumab-Dossiers (18)  
axSpA: Axiale Spondyloarthritis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung  
Quellen: (18, 136, 137)

### 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](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Population (inklusive Angabe der Unsicherheit) <sup>a,b</sup>	Anzahl der GKV-Patienten in der Population (inklusive Angabe der Unsicherheit) <sup>a,b,c</sup>
Upadacitinib	<b>Zielpopulation<sup>a,b</sup></b>	
	11.302	9.946
	<b>bDMARD-naiv<sup>a,d</sup></b>	
	6.781	5.968
	<b>bDMARD-erfahren<sup>a,e</sup></b>	
	4.521	3.978
<p>a: Bei der Herleitung der Patientenzahlen wurde grundsätzlich mit gerundeten Werten gerechnet.</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: GKV-Anteil von 88,0%</p> <p>d: 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>e: 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>		

*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 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 (15). Im Folgenden werden die einzelnen Schritte zur Herleitung der Populationen bDMARD-naiv und bDMARD-erfahren sowie der Zielpopulation beschrieben. Wie für die Herleitung der Prävalenz der axSpA in Deutschland werden auch für die Herleitung der Patientenzahlen Annahmen aus der GKV-Routinedatenanalyse sowie einer Review-Publikation herangezogen, die ebenfalls im Modul 3A des Ixekizumab-Dossiers sowie ersteres im Modul 3B des Upadacitinib-Dossiers in der Indikation AS zur Anwendung kamen (18, 135). Die Anzahl der Patienten in den Populationen in der Gesamtbevölkerung bzw. in der

GKV werden nachfolgend ausgehend von der Anzahl prävalenter erwachsener Patienten mit axSpA hergeleitet (Abbildung 9):

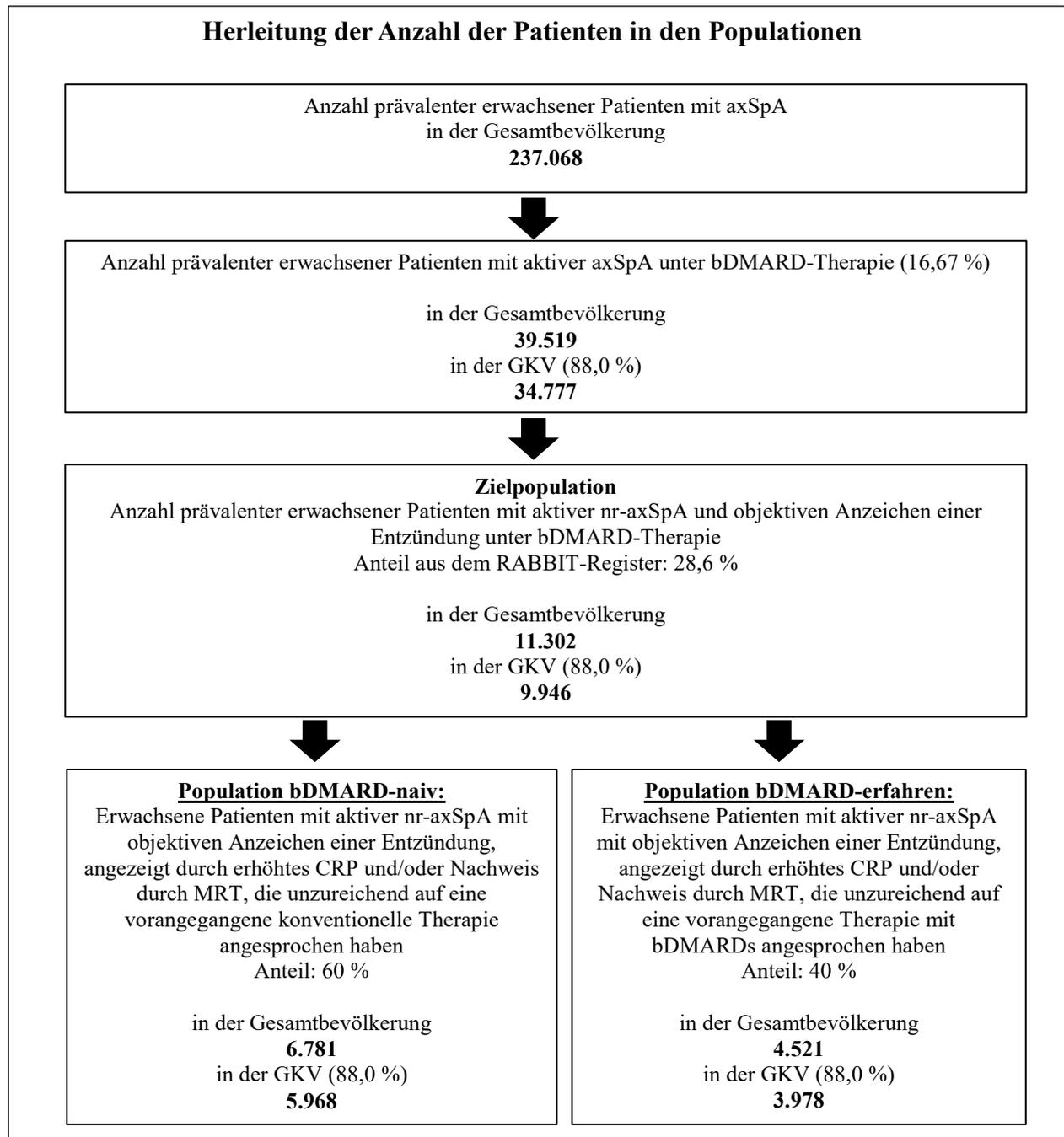


Abbildung 9: Ableitung der Anzahl der Patienten bzw. der GKV-Patienten in den Populationen

Die axSpA umfasst sowohl die AS als auch die nr-axSpA.

AS: Ankylosierende Spondylitis; axSpA: Axiale Spondyloarthritis; bDMARD: Biologisches DMARD; CRP: C-reaktives Protein; DMARD: Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MRT: Magnetresonanztomografie; nr-axSpA: Nicht röntgenologische axiale Spondyloarthritis; RABBIT: Rheumatoid Arthritis – Observation of Biologic Therapy

Quellen: (18, 135, 136, 139, 140)

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

*Schritt 1: Prävalenz erwachsener Patienten mit aktiver axSpA unter bDMARD-Therapie*

In der GKV-Routinedatenanalyse im Modul 3A des Ixekizumab-Dossiers wurde ein Anteil von 16,67 % aller prävalenten erwachsenen Patienten mit aktiver axSpA unter bDMARD-Therapie bestimmt (Beobachtungszeitraum: 01.01.2018 – 31.12.2018) (18). Dieser Anteil wird zur Bestimmung von Patienten mit aktiver axSpA, die auf NSAR unzureichend angesprochen haben, verwendet. Hochgerechnet ergibt dies 39.519 prävalente erwachsene Patienten mit aktiver axSpA unter bDMARD-Therapie in der Gesamtbevölkerung bzw. 34.777 Patienten, die in der GKV versichert sind (88,0 %, Anteil GKV-Versicherte von Stand Juli 2021 angerechnet auf den aktuellsten Bevölkerungsstand von Stand 30.09.2021) (136, 141, 142).

*Schritt 2: Prävalenz der erwachsenen Patienten mit aktiver nr-axSpA und objektiven Anzeichen einer Entzündung unter bDMARD-Therapie (Patientenzahl in den Populationen bDMARD-naiv sowie bDMARD-erfahren sowie der Zielpopulation von Upadacitinib in der Indikation nr-axSpA)*

Aufgrund der Nichtunterscheidung von AS und nr-axSpA im ICD-10-Code sowie der Tatsache, dass etwa 10 – 40 % der nr-axSpA-Fälle eine röntgenologische Progression zur AS innerhalb von zwei bis zehn Jahren erleiden (7, 14), ist eine genaue Patientenableitung schwierig. Nichtsdestotrotz ist eine Annäherung an die Anzahl der tatsächlichen nr-axSpA-Patienten über den Anteil der Patienten mit bDMARD-Behandlung möglich. Dieser eignet sich für die Ermittlung der Patientenzahl in der Zielpopulation, da eine Behandlung mit bDMARDs für diejenigen Patienten indiziert ist, die eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen und auf NSAR unzureichend angesprochen haben (7).

Der Anteil an nr-axSpA-Patienten unter bDMARD-Therapie kann aus den aktuellen Daten des Rheumatoid Arthritis – Observation of Biologic Therapy (RABBIT)-SpA-Registers (Datenstand: November 2021) ermittelt werden (139). Das RABBIT-SpA ist ein Krankheitsregister, in dem u. a. axSpA-Patienten zu Beginn einer neuen Therapie eingeschlossen wurden (143). Patienten nach Versagen einer ersten Therapie, die dann mit einer konventionellen Therapie beginnen, werden in die Vergleichsgruppe eingeschlossen; diejenigen, die stattdessen mit einer bDMARD-Therapie beginnen, werden der sogenannten Indexgruppe zugeordnet (143). Um die Prävalenz der aktiven nr-axSpA-Patienten zu ermitteln, wurde aus der Indexgruppe (Gesamtanzahl Patienten ohne diejenigen in der Kontrollgruppe) der Anteil an nr-axSpA-Patienten (n = 156) an den eingeschlossenen axSpA-Patienten (n = 545), letztere Anzahl zusammengesetzt aus der Anzahl an nr-axSpA sowie den AS-Patienten (n = 389), ermittelt. Der Prozentsatz an erwachsenen nr-axSpA-Patienten, die mit einer neuen bDMARD-Therapie begonnen haben, liegt demnach in der entsprechenden Indexkohorte bei 28,6 % (139). Angewendet ergeben sich daher für die Zielpopulation 11.302 Patienten in der Gesamtbevölkerung bzw. 9.946 Patienten in der GKV (88,0 %) (136).

Um den Anteil an Patienten zu ermitteln, die bereits bDMARD-erfahren sind, auf diese aber unzureichend angesprochen haben, wurde auf eine Publikation von Menegatti et al. 2019 zur

aktiven AS zurückgegriffen (140). Hier wird ein Prozentsatz von bis zu 40 % angegeben. Durch die Vergleichbarkeit von nr-axSpA zu AS, die beide zur Gruppe der axSpA-Erkrankungen gehören, wird dieser Anteil auf die Anzahl der nr-axSpA-Patienten in der Zielpopulation angewendet. Hierbei ergeben sich für die Population bDMARD-erfahren mit einem Anteil von 40 % 4.521 Patienten in der Gesamtbevölkerung bzw. 3.978 in der GKV (88,0 %). Dementsprechend liegt der Anteil an bDMARD-naiven bei 60 %. Angewendet ergeben sich für die Population bDMARD-naiv 6.781 Patienten in der Gesamtbevölkerung bzw. 5.968 Patienten in der GKV (88,0 %) (136).

Es ist zu beachten, dass dies ggf. eine Unterschätzung darstellt, da Patienten mit aktiver nr-axSpA, die bereits auf bDMARDs umgestellt wurden, inkludiert sind, allerdings nicht diejenigen Patienten, die aufgrund mangelnden Ansprechens auf NSAR oder einer Unverträglichkeit nicht berücksichtigt werden konnten.

### **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	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	Nicht belegt	9.946
Upadacitinib	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	Nicht belegt	5.968
Upadacitinib	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	Nicht belegt	3.978
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			

*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 für die Zielpopulation ist somit nicht belegt. Daher wird auf eine separate Darstellung der beiden Populationen bDMARD-naiv und bDMARD-erfahren in Modul 4A verzichtet.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen*

*verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

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

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

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

Zur Berechnung der Prävalenz der axSpA sowie der Herleitung der Populationen in den Abschnitten 3.2.3 bis 3.2.5 wurden vorhergehende frühe Nutzenbewertungen berücksichtigt sowie auf eine veröffentlichte Review-Publikation und aktuelle, unveröffentlichte Daten des RABBIT-SpA-Registers zurückgegriffen. Zur Bestimmung der Bevölkerungsgröße in Deutschland sowie des Anteils GKV-versicherter Patienten wurde auf verfügbare Daten des Bundesgesundheitsministeriums bzw. des Statistischen Bundesamtes zurückgegriffen.

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Duba AS, Mathew SD. The Seronegative Spondyloarthropathies. *Prim Care*. 2018;45(2):271-87.
2. 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. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 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. 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.
10. Zhu W, He X, Cheng K, Zhang L, Chen D, Wang X, et al. Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments. *Bone research*. 2019;7(1):1-16.
11. Sieper J, van der Heijde D. Nonradiographic axial spondyloarthritis: new definition of an old disease? *Arthritis & rheumatism*. 2013;65(3):543-51.
12. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, et al. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(8):1369-74.
13. Sampaio-Barros P, Bertolo M, Kraemer M, Marques-Neto J, Samara A. Undifferentiated spondyloarthropathies: a 2-year follow-up study. *Clinical rheumatology*. 2001;20(3):201-6.
14. Protopopov M, Poddubnyy D. Radiographic progression in non-radiographic axial spondyloarthritis. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2018;14(6):525-33.
15. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation für RINVOQ® 15 mg Retardtabletten, RINVOQ® 30 mg Retardtabletten, RINVOQ® 45 mg Retardtabletten Stand: Juli 2022.

16. Braun J, Pincus T. Mortality, course of disease and prognosis of patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2002;20(6 Suppl 28):S16-22.
17. Lockwood MM, Gensler LS. Nonradiographic axial spondyloarthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology.* 2017;31(6):816-29.
18. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 3 A - Ixekizumab (Taltz®). 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3884/2020-07-23\\_Modul3A\\_Ixekizumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3884/2020-07-23_Modul3A_Ixekizumab.pdf). [Zugriff am: 28.01.2022]
19. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology.* 2009;60(3):717-27.
20. de Koning A, Schoones JW, van der Heijde D, van Gaalen FA. Pathophysiology of axial spondyloarthritis: consensus and controversies. *European journal of clinical investigation.* 2018;48(5):e12913.
21. Furst DE, Louie JS. Targeting inflammatory pathways in axial spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):135.
22. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet.* 2017;390(10089):73-84.
23. Kulski JK, Shiina T, Dijkstra JM. Genomic Diversity of the Major Histocompatibility Complex in Health and Disease. *Cells.* 2019;8(10).
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. Gavali M, Konda K, Rajasekhar L, Devarasetti PK, Irlapati RV. A comparison of clinical and laboratory profile of non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis. *Indian journal of rheumatology.* 2015;10(3):129-32.
32. Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P, Igelmann M, Kalthoff L, Klink C, et al. Do patients with non-radiographic axial spondylarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis? *Arthritis care & research.* 2012;64(9):1415-22.

33. Wallis D, Haroon N, Ayearst R, Carty A, Inman RD. Ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis: part of a common spectrum or distinct diseases? *The Journal of rheumatology*. 2013;40(12):2038-41.
34. 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.
35. Braun J. Axial spondyloarthritis: thoughts about nomenclature and treatment targets. *Clinical and Experimental Rheumatology-Incl Supplements*. 2012;30(4):S132.
36. Reveille JD. The genetic basis of spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(Suppl 1):i44-i50.
37. 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.
38. Tam LS, Gu J, Yu D. Pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(7):399-405.
39. 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.
40. Dougados M, Demattei C, van den Berg R, Vo Hoang V, Thevenin F, Reijnierse M, et al. Rate and predisposing factors for sacroiliac joint radiographic progression after a two-year follow-up period in recent-onset spondyloarthritis. *Arthritis & rheumatology*. 2016;68(8):1904-13.
41. 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.
42. Wang R, Gabriel SE, Ward MM. Progression of nonradiographic axial spondyloarthritis to ankylosing spondylitis: a population-based cohort study. *Arthritis & rheumatology*. 2016;68(6):1415-21.
43. 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.
44. 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.
45. Poddubnyy D, Sieper J. Mechanism of new bone formation in axial spondyloarthritis. *Current Rheumatology Reports*. 2017;19(9):1-9.
46. Lories RJ, McInnes IB. Primed for inflammation: enthesis-resident T cells. *Nat Med*. 2012;18(7):1018-9.
47. Lubberts E. The IL-23-IL-17 axis in inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(7):415-29.
48. 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.
49. 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.
50. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376(10):957-70.

51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. Raychaudhuri SK, Raychaudhuri SP. Janus kinase/signal transducer and activator of transcription pathways in spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2017;29(4):311-6.
56. Murphy K, Weaver C. Chapter 16: Manipulation of the immune response. *Janeway's Immunobiology 9th ed.* New York: Garland Science; 2017. S. 701-48.
57. Kiu H, Nicholson SE. Biology and significance of the JAK/STAT signalling pathways. *Growth Factors.* 2012;30(2):88-106.
58. 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.
59. 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.
60. Schindler C, Levy DE, Decker T. JAK-STAT signaling: from interferons to cytokines. *J Biol Chem.* 2007;282(28):20059-63.
61. Shuai K, Liu B. Regulation of JAK-STAT signalling in the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2003;3(11):900-11.
62. 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.
63. Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ. Janus kinases in immune cell signaling. *Immunol Rev.* 2009;228(1):273-87.
64. 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;16:843-62.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. Ivashkiv LB, Donlin LT. Regulation of type I interferon responses. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(1):36-49.
69. Sanjabi S, Zenewicz LA, Kamanaka M, Flavell RA. Anti-inflammatory and pro-inflammatory roles of TGF-beta, IL-10, and IL-22 in immunity and autoimmunity. *Curr Opin Pharmacol.* 2009;9(4):447-53.
70. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet.* 2007;369(9570):1379-90.

71. 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.
72. Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis. *N Engl J Med*. 2016;375(13):1303.
73. 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.
74. Zhao SS, Ermann J, Xu C, Lyu H, Tedeschi SK, Liao KP, et al. Comparison of comorbidities and treatment between ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis in the United States. *Rheumatology*. 2019;58(11):2025-30.
75. Baraliakos X, Braun J. Non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis: what are the similarities and differences? *RMD open*. 2015;1(Suppl 1):e000053.
76. 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.
77. Robinson PC, Claushuis TA, Cortes A, Martin TM, Evans DM, Leo P, et al. Genetic dissection of acute anterior uveitis reveals similarities and differences in associations observed with ankylosing spondylitis. *Arthritis & rheumatology*. 2015;67(1):140-51.
78. Magrey MN, Mease PJ. Pain in Axial Spondyloarthritis: More to It Than Just Inflammation. 2021. S. 1632-4.
79. Pathan EM, Inman RD. Pain in spondyloarthritis: A neuro-immune interaction. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2017;31(6):830-45.
80. Bedaiwi M, Sari I, Thavaneswaran A, Ayearst R, Haroon N, Inman RD. Fatigue in ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis: analysis from a longitudinal observation cohort. *The Journal of rheumatology*. 2015;42(12):2354-60.
81. 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.
82. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Spondyloarthritis in over 16s: diagnosis and management. NICE guideline. 2017. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng65/resources/spondyloarthritis-in-over-16s-diagnosis-and-management-pdf-1837575441349>. [Zugriff am: 24.05.2022]
83. 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.
84. 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.
85. Navarro-Compan V. An Update on Diagnosis and Classification of Axial Spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2019;21(8):39.
86. Robinson PC, Brown MA. The window of opportunity: a relevant concept for axial spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(3):109.

87. 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.
88. Wendling D, Claudepierre P, Prati C. Early diagnosis and management are crucial in spondyloarthritis. *Joint Bone Spine.* 2013;80(6):582-5.
89. Poddubnyy D, Sieper J. Similarities and differences between nonradiographic and radiographic axial spondyloarthritis: a clinical, epidemiological and therapeutic assessment. *Current opinion in rheumatology.* 2014;26(4):377-83.
90. Bakland G, Alsing R, Singh K, Nossent JC. Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria for axial spondyloarthritis in chronic back pain patients with a high prevalence of HLA-B27. *Arthritis care & research.* 2013;65(3):448-53.
91. Burgos-Vargas R, Wei JC-C, Rahman MU, Akkoc N, Haq SA, Hammoudeh M, et al. The prevalence and clinical characteristics of nonradiographic axial spondyloarthritis among patients with inflammatory back pain in rheumatology practices: a multinational, multicenter study. *Arthritis research & therapy.* 2016;18(1):1-11.
92. Reveille JD, Witter JP, Weisman MH. Prevalence of axial spondylarthritis in the United States: estimates from a cross-sectional survey. *Arthritis care & research.* 2012;64(6):905-10.
93. Kilic E, Kilic G, Akgul O, Ozgocmen S. Discriminant validity of the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis: a cohort study. *Rheumatology international.* 2015;35(6):981-9.
94. Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, Braun J, et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis. *Arthritis & Rheumatism.* 2012;64(5):1388-98.
95. Hermann J. Entwicklung des Krankheitsbildes nr-axSpA. *rheuma plus.* 2015;14(1):10-1.
96. Wenker KJ, Quint JM. Ankylosing Spondylitis. *StatPearls. Treasure Island (FL)2020.*
97. Neumann E, Frommer K, Diller M, Müller-Ladner U. Rheumatoide Arthritis. *Zeitschrift für Rheumatologie.* 2018;77(9):769-75. *Rheumatoide Arthritis.*
98. 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.
99. Dubreuil M, Deodhar AA. Axial spondyloarthritis classification criteria: the debate continues. *Curr Opin Rheumatol.* 2017;29(4):317-22.
100. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme - 10. Revision - German Modification (ICD-10-GM). Version 2022. 2022. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2022/>. [Zugriff am: 23.05.2022]
101. 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.
102. 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.

103. 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.
104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. 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.
108. 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.
109. 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, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(8):2091-102.
110. 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.
111. 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, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2007;56(12):4005-14.
112. Landewé 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.
113. 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.
114. 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.
115. Kiltz U, Braun J. Aktuelle Therapie der axialen Spondyloarthritis - Klinische Wirksamkeit. *Zeitschrift für Rheumatologie.* 2020;79(1):13-22. Aktuelle Therapie der axialen Spondyloarthritis : Klinische Wirksamkeit.
116. 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.
117. 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.
118. Benhamou M, Gossec L, Dougados M. Clinical relevance of C-reactive protein in ankylosing spondylitis and evaluation of the NSAIDs/coxibs' treatment effect on C-reactive protein. *Rheumatology.* 2010;49(3):536-41.
119. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, et al. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Annals of the rheumatic diseases.* 2012;71(10):1616-22.
120. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation für Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen Stand: Juni 2021.
121. Janssen Biologics B.V. Fachinformation für Remicade® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2022.
122. Janssen Biologics B.V. Fachinformation für Simponi® 50 mg Injektionslösung Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze Stand: Oktober 2020.
123. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation für Enbrel® 25 mg/50 mg Injektionslösung im Fertigpen Stand: Mai 2022.
124. UCB Pharma S.A. Fachinformation für Cimzia® 200 mg Injektionslösung in einem Fertigpen Stand: Juni 2022.
125. Eli Lilly and Company (Ireland) Limited. Fachinformation für Taltz® 80 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze /Taltz® 80 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. Stand: Dezember. 2021.
126. Novartis Europharm Limited. Fachinformation für Cosentyx® 150 mg / - 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Cosentyx® 150 mg / - 300 mg Injektionslösung in einem Fertigpen Stand: Juni 2022.
127. 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.
128. Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis: is there a treatment of choice? *Therapeutic advances in musculoskeletal disease.* 2013;5(1):45-54.
129. Michelena X, Zhao SS, Dubash S, Dean LE, Jones GT, Marzo-Ortega H. Similar biologic drug response regardless of radiographic status in axial spondyloarthritis: data from the British Society for Rheumatology Biologics Register in Ankylosing Spondylitis registry. *Rheumatology.* 2021;60(12):5795-800.
130. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet.* 2011;377(9783):2127-37.
131. LaMattina KC, Goldstein DA. Adalimumab for the treatment of uveitis. *Expert Review of Clinical Immunology.* 2017;13(3):181-8.
132. Menet CJ, Mammoliti O, Lopez-Ramos M. Progress toward JAK1-selective inhibitors. *Future Med Chem.* 2015;7(2):203-35.
133. 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.

134. 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. 2021.
135. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 3 B - Upadacitinib (RINVOQ®). 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4436/2021-01-29\\_Modul3B\\_Upadacitinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4436/2021-01-29_Modul3B_Upadacitinib.pdf). [Zugriff am: 31.01.2022]
136. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Herleitung der Zielpopulation - Epidemiologische Berechnungen. 2022.
137. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Vorausberechneter Bevölkerungsstand. 2022. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/>. [Zugriff am: 24.01.2022]
138. Braun J, Mosch T, Fischer I, Kiltz U. Identifikation von Patienten mit axialer Spondyloarthritis in der Primärversorgung (AWARE-Studie). Zeitschrift für Rheumatologie. 2019;78(6):568-76.
139. Regierer A, et al., Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ). Baseline Charakteristika Axiale Spondyloarthritis des Rheumatoid Arthritis - Observation of Biologic Therapy (RABBIT)-SpA Krankheitsregisters - Stand: November 2021.
140. Menegatti S, Bianchi E, Rogge L. Anti-TNF therapy in spondyloarthritis and related diseases, impact on the immune system and prediction of treatment responses. Frontiers in immunology. 2019;10:382.
141. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung 2008 bis 2021. Stand: Juli. 2021. Verfügbar unter: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/kennzahlen-daten-bekanntmachungen.html>. [Zugriff am: 24.05.2022]
142. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2021 auf Grundlage des Zensus 2011. Stand: 30.09.2021. 2021. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>. [Zugriff am: 24.05.2022]
143. Regierer A, Weiß A, Baraliakos X, Zink A, Listing J, Strangfeld A. RABBIT-SpA: ein neues Krankheitsregister für axiale Spondyloarthritis und Psoriasisarthritis. Zeitschrift für Rheumatologie. 2020;79(2):135-42.

### 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 alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen Tabelle 3-8 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)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Upadacitinib	Zielpopulation	<u>kontinuierlich:</u> 1 x täglich 15 mg p.o.	365,0	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Adalimumab	Zielpopulation	<u>kontinuierlich:</u> 1 x alle 14 Tage 40 mg s.c.	26,1	1
Certolizumab Pegol	Zielpopulation	<u>kontinuierlich:</u> 1 x alle 14 Tage 200 mg s.c. <sup>a</sup>	26,1	1
Etanercept	Zielpopulation	<u>kontinuierlich:</u> 1 x alle 7 Tage 50 mg s.c. <sup>b</sup>	52,1	1
Golimumab	Zielpopulation	<u>kontinuierlich:</u> 1 x monatlich 50 mg s.c. 100 mg s.c. <sup>c</sup>	12,0	1
<p><i>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.</i></p> <p>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>a: Alternativ können alle 28 Tage 400 mg gegeben werden (13,0 Behandlungen).</p> <p>b: Alternativ können zweimal wöchentlich 25 mg gegeben werden (104,3 Behandlungen).</p> <p>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.</p> <p>CRP: C-reaktives Protein; MRT: Magnetresonanztomografie; nr-axSpA: Nicht röntgenologische axiale Spondyloarthritis; NSAR: Nicht steroidales Antirheumatikum; p.o.: Peroral; s.c.: Subkutan</p> <p>Quelle: (1)</p>				

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

Bei der nr-axSpA 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 vorangegangenen Verfahren in der Indikation nr-axSpA bereits vom G-BA akzeptiert (2).

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

#### ***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.

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 nr-axSpA, aber mit objektiven Anzeichen der Entzündung durch erhöhtes CRP und/oder MRT, bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf NSAR angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit diesen gegenüber vorliegt.

Die empfohlene Dosis beträgt 40 mg einmal alle 14 Tage 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 nr-axSpA, aber mit objektiven Anzeichen der Entzündung, festgestellt durch erhöhtes CRP und/oder mittels MRT, die ungenügend auf NSAR angesprochen haben oder die eine Intoleranz gegenüber NSAR besitzen.

Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 200 mg alle 14 Tage oder 400 mg alle 28 Tage als subkutane Injektion. Entsprechend wird von 26,1 Behandlungen pro Jahr á 200 mg (bzw. 13,0 Behandlungen pro Jahr á 400 mg) ausgegangen (5)

**Etanercept**

Etanercept ist indiziert zur Behandlung Erwachsener mit schwerer aktiver nr-axSpA, mit objektiven, durch erhöhtes CRP und/oder MRT nachgewiesenen Anzeichen einer Entzündung, die unzureichend auf eine Behandlung mit NSAR 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 Erwachsener mit schwerer, aktiver nr-axSpA mit objektiven, durch erhöhtes CRP und/oder MRT nachgewiesenen Anzeichen einer Entzündung, die unzureichend auf eine Behandlung mit NSAR angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber solchen Substanzen besteht.

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).

*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)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Upadacitinib	Zielpopulation	<u>kontinuierlich:</u> 1 x täglich 15 mg p.o.	365,0

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Adalimumab	Zielpopulation	<u>kontinuierlich:</u> 1 x alle 14 Tage 40 mg s.c.	26,1
Certolizumab Pegol	Zielpopulation	<u>kontinuierlich:</u> 1 x alle 14 Tage 200 mg s.c. <sup>a</sup>	26,1
Etanercept	Zielpopulation	<u>kontinuierlich:</u> 1 x alle 7 Tage 50 mg s.c. <sup>b</sup>	52,1
Golimumab	Zielpopulation	<u>kontinuierlich:</u> 1 x monatlich 50 mg s.c. 100 mg s.c. <sup>c</sup>	12,0
<p><i>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.</i></p> <p>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>a: Alternativ können alle 28 Tage 400 mg gegeben werden (13,0 Behandlungstage).</p> <p>b: Alternativ können zweimal wöchentlich 25 mg gegeben werden (104,3 Behandlungstage).</p> <p>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.</p> <p>CRP: C-reaktives Protein; MRT: Magnetresonanztomografie; nr-axSpA: Nicht röntgenologische axiale Spondyloarthritis; NSAR: Nicht steroidales Antirheumatikum; p.o.: Peroral; s.c.: Subkutan</p> <p>Quelle: (1)</p>			

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage 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)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Upadacitinib	Zielpopulation	365,0	15 mg p.o.	5.475 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Adalimumab	Zielpopulation	26,1	40 mg s.c.	1.044 mg
Certolizumab Pegol	Zielpopulation	26,1	200 mg s.c. <sup>a</sup>	5.200 mg
Etanercept	Zielpopulation	52,1	50 mg s.c. <sup>b</sup>	2.605 mg
Golimumab	Zielpopulation	12,0	50 mg s.c. 100 mg s.c. <sup>c</sup>	600 mg 1.200 mg
<p>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>a: Alternativ können alle 28 Tage 400 mg gegeben werden (13,0 Behandlungstage).</p> <p>b: Alternativ können zweimal wöchentlich 25 mg gegeben werden (104,3 Behandlungstage).</p> <p>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.</p> <p>CRP: C-reaktives Protein; MRT: Magnetresonanztomografie; nr-axSpA: Nicht röntgenologische axiale Spondyloarthritis; NSAR: Nicht steroidales Antirheumatikum; p.o.: Peroral; s.c.: Subkutan</p> <p>Quelle: (1)</p>				

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.

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Upadacitinib	3.714,49 € (15 mg Retardtabletten, 90 Stk, PZN 15620369)	3.712,72 € [1,77 <sup>a</sup> ]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Adalimumab	2.859,17 € <sup>b</sup> (40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einem Fertigpen, 6 Stk., N3, PZN 11515279)	2.857,40 € [1,77 <sup>a</sup> ]
Certolizumab Pegol	2.859,17 € <sup>b</sup> (200 mg, Injektionslösung in einem Fertigpen, 6 Stk., N2, PZN 12450731)	2.857,40 € [1,77 <sup>a</sup> ]
Etanercept	2.859,17 € <sup>b</sup> (50 mg Injektionslösung in einem Fertigpen, 12 Stk., N3, PZN 9008256)	2.857,40 € [1,77 <sup>a</sup> ]
Golimumab	2.605,92 € <sup>b</sup> (50 mg, Injektionslösung in einer Fertigspritze, 3 Stk., N2, PZN 3297733)	2.604,15 € [1,77 <sup>a</sup> ]
	4.810,41 € <sup>b</sup> (100 mg, Injektionslösung in einer Fertigspritze, 3 Stk., N2, PZN 1786586)	4.808,64 € [1,77 <sup>a</sup> ]
a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V b: Festbetrag 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](http://www.lauer-fischer.de)) mit Stand vom 01. August 2022 entnommen.

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) (8) und der Verfahrensordnung des G-BA (9) im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V nicht berücksichtigt.

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

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

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

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

*Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Upadacitinib	Zielpopulation	Keine		
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab	Zielpopulation	Keine		
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. CRP: C-reaktives Protein; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MRT: Magnetresonanztomografie; nr-axSpA: Nicht röntgenologische axiale Spondyloarthritis; NSAR: Nicht steroidales Antirheumatikum				

*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.*

### **Upadacitinib**

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen fallen nur einmalig vor Therapiebeginn an und werden, mit Fokus auf die Erhaltungstherapiesituation, nicht mit aufgeführt. Für Upadacitinib in der Erhaltungstherapie fallen laut Fachinformation keine weiteren zusätzlichen GKV-Leistungen an (3).

### **Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab**

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen fallen nur einmalig vor Therapiebeginn an und werden, mit Fokus auf die Erhaltungstherapiesituation, nicht mit aufgeführt. Weitere zusätzliche GKV-Leistungen fallen laut Fachinformation nicht an (4-7).

*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
Keine	0 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung 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.

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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Upadacitinib	Zielpopulation	Keine	0 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab	Zielpopulation	Keine	0 €
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. CRP: C-reaktives Protein; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MRT: Magnetresonanztomografie; nr-axSpA: Nicht röntgenologische axiale Spondyloarthritis; NSAR: Nicht steroidales Antirheumatikum			

### 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 Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten 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 €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Upadacitinib	Zielpopulation	15.057,14 €	-	-	15.057,14 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Adalimumab	Zielpopulation	12.429,69 €	-	-	12.429,69 €
Certolizumab Pegol	Zielpopulation	12.429,69 €	-	-	12.429,69 €
Etanercept	Zielpopulation	12.405,88 €	-	-	12.405,88 €
Golimumab	Zielpopulation	10.416,60 € <sup>a</sup> 19.234,56 € <sup>b</sup>	-	-	10.416,60 € <sup>a</sup> 19.234,56 € <sup>b</sup>
<p>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>a: Bei Gabe von 50 mg Golimumab monatlich</p> <p>b: Bei Gabe von 100 mg Golimumab monatlich</p> <p>CRP: C-reaktives Protein; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MRT: Magnetresonanztomografie; nr-axSpA: Nicht röntgenologische axiale Spondyloarthritis; NSAR: Nicht steroidales Antirheumatikum</p> <p>Quelle: (1)</p>					

### 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.

*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.*

Mangels belastbarer Daten kann eine Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile und deren Einfluss auf die gesamten Jahrestherapiekosten für die GKV derzeit nicht erfolgen.

### 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 01. August 2022) zu Preisen, Rabatten, verfügbaren Wirkstärken und Packungsgrößen (Abschnitt 3.3.3). Die Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen (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 nr-axSpA 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. 2022.
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: axiale Spondyloarthritis). 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4712/2021-02-18\\_AM-RL-XII\\_Secukinumab\\_D-578\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4712/2021-02-18_AM-RL-XII_Secukinumab_D-578_BAnz.pdf). [Zugriff am: 08.02.2022]
3. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation für RINVOQ® 15 mg Retardtabletten, RINVOQ® 30 mg Retardtabletten, RINVOQ® 45 mg Retardtabletten Stand: Juli 2022.
4. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation für Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigen Stand: Juni 2021.
5. UCB Pharma S.A. Fachinformation für Cimzia® 200 mg Injektionslösung in einem Fertigen Stand: Juni 2022.
6. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation für Enbrel® 25 mg/50 mg Injektionslösung im Fertigen Stand: Mai 2022.
7. Janssen Biologics B.V. Fachinformation für Simponi® 50 mg Injektionslösung Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze Stand: Oktober 2020.

8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 6.1 vom 24.01. 2022. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>. [Zugriff am: 14.02.2022]
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Stand: 17.02.2022). 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2837/VerfO\\_2022-02-17\\_iK\\_2022-06-09.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2837/VerfO_2022-02-17_iK_2022-06-09.pdf). [Zugriff am: 23.06.2022]

### 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***

*Rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis und axiale Spondyloarthritis*

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.

#### ***Behandlungsbeginn***

Die Behandlung sollte bei Patienten mit einer absoluten Lymphozytenzahl (ALC) von weniger als  $0,5 \times 10^9$  Zellen/l, einer absoluten Neutrophilenzahl (ANC) von weniger als  $1 \times 10^9$  Zellen/l oder einem Hämoglobinwert (Hb) von weniger als 8 g/dl nicht begonnen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der FI).

#### ***Behandlungsunterbrechung***

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

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

Tabelle 3-18: Überwachung der Laborparameter

Laborparameter	Maßnahme	Überwachung
Absolute Neutrophilenzahl (ANC)	Die Behandlung sollte bei einer ANC von $< 1 \times 10^9$ Zellen/l unterbrochen werden und nach Anstieg der ANC über diesen Wert wieder begonnen werden.	Bestimmung der Werte vor Beginn und dann spätestens zwölf Wochen nach Beginn der Behandlung. Anschließend entsprechend der individuellen Behandlung des Patienten.
Absolute Lymphozytenzahl (ALC)	Die Behandlung sollte bei einer ALC von $< 0,5 \times 10^9$ Zellen/l unterbrochen werden und nach Anstieg der ALC über diesen Wert wieder begonnen werden.	
Hämoglobin (Hb)	Die Behandlung sollte bei einem Hb-Wert von $< 8$ g/dl unterbrochen werden und darf erst nach Anstieg des Hb über diesen Wert wieder begonnen werden.	
Lebertransaminasen	Bei Verdacht auf arzneimittelinduzierte Leberschäden sollte die Behandlung vorübergehend unterbrochen werden.	Bestimmung der Werte vor Beginn und während der Behandlung entsprechend der routinemäßigen Behandlung des Patienten.
Lipide	Die Patienten sollten entsprechend den internationalen klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie behandelt werden.	Bestimmung der Werte zwölf Wochen nach Beginn der Behandlung, danach entsprechend den internationalen klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie.
ALC: Absolute Lymphozytenzahl; ANC: Absolute Neutrophilenzahl; Hb: Hämoglobin		

### ***Besondere Patientengruppen***

#### *Ältere Patienten*

#### *Rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis, axiale Spondyloarthritis*

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 ist bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz mit Vorsicht anzuwenden (s. Tabelle 3-19). Upadacitinib wurde bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz nicht untersucht und wird daher zur Behandlung dieser Patienten nicht empfohlen.

Tabelle 3-19: Empfohlene Dosis bei schwerer Niereninsuffizienz<sup>a</sup>

Anwendungsgebiet	Empfohlene Dosis (einmal täglich)
Rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis, axiale Spondyloarthritis, atopische Dermatitis	15 mg
Colitis ulcerosa	Anfangsdosis: 30 mg
	Erhaltungsdosis: 15 mg
a: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) 15 bis < 30 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	

*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 unter 12 Jahren mit atopischer Dermatitis sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Es liegen keine klinischen Daten zur Exposition bei Jugendlichen mit einem Körpergewicht < 40 kg vor (siehe Abschnitt 5.2 der FI).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von RINVOQ bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis unter 18 Jahren mit rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis, axialer Spondyloarthritis und Colitis ulcerosa sind 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, damit sichergestellt ist, dass die gesamte Dosis korrekt eingenommen wird.

**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, 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.

***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). Das Risiko für Herpes zoster scheint bei Patienten japanischer Herkunft, die mit Upadacitinib behandelt werden, erhöht zu sein. 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 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 (siehe Abschnitt 5.1 der FI bezüglich Daten zum inaktivierten Pneumokokkenpolysaccharid-Konjugatimpfstoff (13-valent, adsorbiert) und gleichzeitiger Anwendung von Upadacitinib).

### ***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 nichtmelanozytärem 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.

#### ***Nichtmelanozytärer Hautkrebs (NMSC)***

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).

### ***Divertikulitis***

Fälle von Divertikulitis wurden in klinischen Studien sowie nach der Markteinführung berichtet. Divertikulitis kann eine gastrointestinale Perforation verursachen. Upadacitinib ist bei Patienten mit divertikulärer Erkrankung und insbesondere bei Patienten, die dauerhaft mit Begleitmedikationen behandelt werden, die mit einem erhöhten Risiko für eine Divertikulitis einhergehen – nichtsteroidale Antiphlogistika, Kortikosteroide und Opioide – mit Vorsicht anzuwenden. Patienten mit neu auftretenden abdominalen Anzeichen und Symptomen sind zur frühzeitigen Erkennung einer Divertikulitis umgehend zu untersuchen, um eine gastrointestinale Perforation zu verhindern.

### ***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 dosisabhängigen 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.

### ***Ältere Patienten***

Bei Patienten ab 65 Jahren besteht unter 30 mg Upadacitinib einmal täglich ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen. Die empfohlene Dosis für die Langzeitanwendung beträgt für diese Patientengruppe 15 mg einmal täglich (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8 der FI).

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

### ***Potenzielle 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, Clarithromycin und Grapefruit) erhöht. In einer klinischen Studie führte die gleichzeitige Anwendung von Upadacitinib und Ketoconazol zu einem Anstieg der  $C_{\max}$  von Upadacitinib um 70 % und der AUC um 75 %. 15 mg Upadacitinib einmal täglich ist bei Patienten unter Langzeitbehandlung mit starken CYP3A4-Inhibitoren mit Vorsicht anzuwenden. 30 mg Upadacitinib wird bei Patienten mit atopischer Dermatitis, die eine dauerhafte Behandlung mit starken CYP3A4-Inhibitoren erhalten, nicht empfohlen. Bei Patienten mit Colitis ulcerosa, die starke CYP3A4-Inhibitoren anwenden, beträgt die empfohlene Anfangsdosis 30 mg einmal täglich (für bis zu 16 Wochen) und die empfohlene Erhaltungsdosis 15 mg einmal täglich (siehe Abschnitt 4.2 der FI). Bei langfristiger Anwendung sind Alternativen zu starken CYP3A4-Inhibitoren in Betracht zu ziehen. Nahrungsmittel oder Getränke, die Grapefruit enthalten, müssen während der Behandlung mit Upadacitinib vermieden werden.

***Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A4-Induktoren***

Die Upadacitinib-Exposition ist bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin und Phenytoin) verringert, was zu einer abgeschwächten Wirkung von Upadacitinib führen kann. In einer klinischen Prüfung führte die Anwendung von Upadacitinib zusammen mit mehrfacher Gabe von Rifampicin (einem starken CYP3A-Induktor) zu einer Abnahme der  $C_{\max}$  von Upadacitinib um ca. 50 % und der AUC um ca. 60 %. Veränderungen der Krankheitsaktivität von Patienten sollten überwacht werden, wenn Upadacitinib gleichzeitig mit starken CYP3A4-Induktoren angewendet wird.

Methotrexat und den pH-Wert modifizierende Arzneimittel (z. B. Antacida oder Protonenpumpeninhibitoren) haben keinen Einfluss auf die Plasmaexposition von Upadacitinib.

***Potenzielle Auswirkungen von Upadacitinib auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel***

Die mehrfache Anwendung von 30 mg oder 45 mg Upadacitinib einmal täglich bei gesunden Probanden hatte eine eingeschränkte Auswirkung auf die Plasmaexposition von Midazolam (sensitives CYP3A-Substrat) (Abnahme der AUC und  $C_{\max}$  von Midazolam um 24–26 %), was darauf hindeutet, dass 30 mg oder 45 mg Upadacitinib einmal täglich einen schwachen induzierenden Effekt auf CYP3A haben kann. In einer klinischen Studie führte die mehrfache Anwendung von 30 mg Upadacitinib einmal täglich bei gesunden Probanden zu einer Abnahme der AUC von Rosuvastatin um 33 % und von Atorvastatin um 23 % sowie einer Abnahme der  $C_{\max}$  von Rosuvastatin um 23 %. Upadacitinib hatte keine relevante Auswirkung auf die  $C_{\max}$  von Atorvastatin oder auf die Plasmaexposition von ortho-Hydroxy-Atorvastatin (hauptsächlicher aktiver Metabolit von Atorvastatin). Die mehrfache Anwendung von 45 mg Upadacitinib einmal täglich bei gesunden Probanden hatte eine begrenzte Zunahme der AUC und  $C_{\max}$  von Dextromethorphan (sensitives CYP2D6-Substrat) um 30 % bzw. 35 % zur Folge, was darauf hindeutet, dass 45 mg Upadacitinib einmal täglich einen schwachen inhibitorischen Effekt auf CYP2D6 hat. Bei gleichzeitiger Anwendung von Upadacitinib wird keine

Dosisanpassung von CYP3A-Substraten, CYP2D6-Substraten, 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 oder CYP2C19 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. Mädchen und/oder ihre Eltern/betreuenden Personen sind zu informieren, dass sie sich mit dem behandelnden Arzt in Verbindung setzen müssen, sobald bei der Patientin unter der Behandlung mit Upadacitinib die Menarche stattfindet.

### ***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.*

Für Upadacitinib wurde kein Annex IV des European Public Assessment Report (EPAR) erstellt.

*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 Risk-Management-Plan (RMP) entnommen (3) und sind in Tabelle 3-20 aufgeführt.

Tabelle 3-20: Identifizierte und potenzielle Risiken sowie fehlende Informationen bei der Anwendung von Upadacitinib und entsprechende Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung
<u>Wichtige identifizierte Risiken</u>	
Schwerwiegende und opportunistische Infektionen einschließlich Tuberkulose	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.4 der Fachinformation (FI) fasst das Risiko zusammen und weist auf Möglichkeiten der Risikominimierung hin.</li> <li>• 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.</li> <li>• Die Packungsbeilage empfiehlt Patienten mit aktiver (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</li> </ul>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Apotheker vor und während der Behandlung mit RINVOQ zu konsultieren.</p> <ul style="list-style-type: none"> <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> <li>• Abschnitt 4.2 der FI beschreibt Richtlinien für eine Therapieunterbrechung, die auf der ALC und der ANC basieren.</li> <li>• Abschnitt 4.3 der FI weist darauf hin, dass Upadacitinib bei Patienten mit aktiver TB oder aktiver, schwerer Infektion kontraindiziert ist.</li> <li>• 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.</li> <li>• Abschnitt 4.4 der FI empfiehlt, die Risiken und Vorteile einer Upadacitinib-Therapie bei Patienten mit aktiven, chronischen oder wiederkehrenden Infektionen zu berücksichtigen. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 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.</li> <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> </li> </ul> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Informationsbroschüre für Ärzte (Health Care Provider, HCP)</li> <li>• Patientenpass (Patient Alert Card, PAC)</li> </ul> <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschreibungspflichtiges Medikament</li> </ul>
Herpes zoster	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.4 der FI beschreibt das Risiko einer viralen Reaktivierung wie beispielsweise Herpes zoster.</li> <li>• Abschnitt 4.8 der FI beschreibt die Ergebnisse klinischer Studien zu Upadacitinib.</li> <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> <li>• Die Packungsbeilage enthält einen Warnhinweis, dass Patienten</li> </ul>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung
	<p>mit einer Herpes zoster Infektion (Gürtelrose) bei Auftreten eines schmerzhaften Hautausschlags mit Blasenbildung ihren Arzt informieren sollen, da dies Anzeichen einer Gürtelrose sein können.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> </ul> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Informationsbroschüre für Ärzte (Health Care Provider, HCP)</li> <li>• Patientenpass (Patient Alert Card, PAC)</li> </ul> <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschreibungspflichtiges Medikament</li> </ul>
<b>Wichtige potenzielle Risiken</b>	
Malignität	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.4 der FI beschreibt das Risiko für Patienten mit RA und gibt an, dass es zwar aktuell nur begrenzte klinische Daten zu Upadacitinib gibt, momentan aber Langzeitstudien laufen.</li> <li>• 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.</li> <li>• Abschnitt 4.4 der FI empfiehlt eine regelmäßige Hautuntersuchung bei Patienten mit erhöhtem Hautkrebsrisiko.</li> </ul> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul> <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschreibungspflichtiges Medikament</li> </ul>
Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (major adverse cardiovascular event, MACE)	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <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> <li>• Abschnitt 4.4 der FI enthält einen Abschnitt zum kardiovaskulären Risiko mit der Beschreibung eines erhöhten kardiovaskulären Risikos bei Patienten mit RA und dem notwendigen Umgang mit kardiovaskulären Risikofaktoren als Teil der üblichen Standardversorgung.</li> <li>• Abschnitt 4.2 der FI beschreibt die Überwachung von Lipidparametern nach Beginn der Upadacitinib-Behandlung.</li> <li>• Die Packungsbeilage enthält einen Warnhinweis, dass Patienten mit Herzproblemen, hohem Blutdruck oder hohem Cholesteroll ihren Arzt oder Apotheker vor und während der Behandlung mit RINVOQ konsultieren sollten.</li> </ul> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Informationsbroschüre für Ärzte (Health Care Provider, HCP)</li> <li>• Patientenpass (Patient Alert Card, PAC)</li> </ul>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung
	<u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschreibungspflichtiges Medikament</li> </ul>
Venöse thromboembolische Ereignisse (tiefe Venenthrombose und Lungenembolie)	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> <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> <li>• 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.</li> <li>• Abschnitt 4.4 der FI empfiehlt, dass Upadacitinib bei Patienten mit einem hohen 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> <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> <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Informationsbroschüre für Ärzte (Health Care Provider, HCP)</li> <li>• Patientenpass (Patient Alert Card, PAC)</li> </ul> <u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschreibungspflichtiges Medikament</li> </ul>
Gastrointestinale Perforation	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul> <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul> <u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschreibungspflichtiges Medikament</li> </ul>
Medikamenteninduzierte Leberschäden	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.4 der FI beschreibt die Wirkung von Upadacitinib auf Transaminasen.</li> <li>• Abschnitt 4.4 der FI empfiehlt eine sofortige Untersuchung der Ursache für erhöhte Leberenzymwerte, um mögliche medikamenteninduzierte Leberschäden zu identifizieren.</li> <li>• 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 medikamentenbedingte Leberschäden besteht, Upadacitinib abgesetzt werden sollte, bis</li> </ul>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung
	<p>diese Diagnose ausgeschlossen ist.</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul> <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschreibungspflichtiges Medikament</li> </ul>
Fötale Fehlbildung nach Exposition in der Gebärmutter	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• 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.</li> <li>• Die Abschnitte 4.3 und 4.6 der FI weisen darauf hin, dass Upadacitinib in der Schwangerschaft kontraindiziert ist.</li> <li>• Abschnitt 4.6 der FI und die Packungsbeilage empfehlen die Verwendung einer wirksamen Schwangerschaftsverhütung.</li> <li>• Abschnitt 4.6 der FI rät, dass Mädchen und/oder ihre Eltern/betreuenden Personen zu informieren sind, dass sie sich mit dem behandelnden Arzt in Verbindung setzen müssen, sobald bei der Patientin unter der Behandlung mit Upadacitinib die Menarche stattfindet</li> <li>• Die Packungsbeilage informiert betreuende Personen, dass sie ihren behandelnden Arzt wissen lassen, falls ihr Kind seine erste Menstruationsblutung während der Behandlung mit RINVOQ bekommt.</li> </ul> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Informationsbroschüre für Ärzte (Health Care Provider, HCP)</li> <li>• Patientenpass (Patient Alert Card, PAC)</li> </ul> <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschreibungspflichtiges Medikament</li> </ul>
Fehlende Informationen	
Anwendung bei sehr alten Menschen (≥ 75 Jahre alt)	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.2 der FI erklärt, dass es nur begrenzte Daten von Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter gibt.</li> </ul> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul> <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschreibungspflichtiges Medikament</li> </ul>
Anwendung bei Patienten mit Nachweis einer unbehandelten chronischen Infektion mit Hepatitis B oder Hepatitis C	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.4 der FI beschreibt das Risiko einer viralen Reaktivierung.</li> <li>• 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.</li> </ul>

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.4 der FI beschreibt die Notwendigkeit eines Screenings und Konsultation eines Hepatologen, wenn HBV-DNA nachgewiesen wurde.</li> </ul> <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul> <u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschreibungspflichtiges Medikament</li> </ul>
Anwendung bei Patienten mit moderater Leberinsuffizienz	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.2 der FI beschreibt die Anwendung bei Patienten mit Leberinsuffizienz.</li> <li>• Abschnitt 4.2 der FI besagt, dass Upadacitinib nicht bei Patienten mit schwerer (Child-Pugh C) Leberinsuffizienz eingesetzt werden soll.</li> <li>• Abschnitt 4.3 der FI weist darauf hin, dass Upadacitinib bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz kontraindiziert ist.</li> <li>• 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.</li> </ul> <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul> <u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschreibungspflichtiges Medikament</li> </ul>
Anwendung bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.2 der FI beschreibt die Anwendung bei Patienten mit Niereninsuffizienz.</li> <li>• Abschnitt 4.2 der FI besagt, dass Upadacitinib 15 mg einmal täglich mit Vorsicht bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz eingesetzt werden soll.</li> <li>• Abschnitt 4.2 der FI besagt, dass Upadacitinib 30 mg einmal täglich bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz nicht empfohlen ist.</li> </ul> <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul> <u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschreibungspflichtiges Medikament</li> </ul>
Langfristige Sicherheit	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> <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> </ul> <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul> <u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschreibungspflichtiges Medikament</li> </ul>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung
Langfristige Sicherheit in Jugendlichen mit AD	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul> <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul> <u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschreibungspflichtiges Medikament</li> </ul>
AD: Atopische Dermatitis; DNA: Desoxyribonukleinsäure; FI: Fachinformation; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCP: Health Care Provider; JAK: Januskinase; PAC: Patientenpass (Patient Alert Card); RA: Rheumatoide Arthritis; TB: Tuberkulose	

*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 und 3.4.5 wurden der FI, der Produktinformation und dem aktuellen RMP für 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 für RINVOQ® 15 mg Retardtabletten, RINVOQ® 30 mg Retardtabletten, RINVOQ® 45 mg Retardtabletten Stand: Juli 2022.
2. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Produktinformation RINVOQ® (Upadacitinib), Stand: Juli 2022.
3. AbbVie Inc. Core Risk Management Plan for Rinvoq™ (Upadacitinib) - Version 8.0/ Data Lock Point 22 Sept 2021. 2021.

### 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. 3, Abschnitt 4.4 der FI). 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 (S. 3, Abschnitt 4.4 der FI).	ja
2	Hepatitis-Screening: GOP 32781 Nachweis von HBs-Antigen GOP 32614	Vor Beginn und während einer Therapie mit Upadacitinib sollte ein Screening auf eine virale Hepatitis und die Überwachung einer möglichen Reaktivierung	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)
	HBc-Antikörper GOP 32617 HBs-Antikörper GOP 32612 Hepatitis-A-Virus-Antikörper GOP 32618 Hepatitis-C-Virus-Antikörper GOP 32823 Hepatitis-B-Virus-DNA quantitativ	durchgeführt werden (S. 3, Abschnitt 4.4 der FI).	
3	Blutstatus: GOP 32122 vollständiger Blutstatus	Die Behandlung sollte bei Patienten mit einer absoluten Lymphozytenzahl (ALC) von weniger als $0,5 \times 10^9$ Zellen/l, einer absoluten Neutrophilenzahl (ANC) von weniger als $1 \times 10^9$ Zellen/l 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. 1f, Abschnitt 4.2 der FI). Bestimmung der Werte vor Beginn und dann spätestens zwölf Wochen nach Beginn der Behandlung. Anschließend entsprechend der individuellen Behandlung des Patienten (S. 2, Abschnitt 4.2, Tabelle 1 der FI: Überwachung der Laborparameter).	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. (S. 3, Abschnitt 4.4 der FI) Die Werte sind vor Beginn und während der Behandlung entsprechend der routinemäßigen Untersuchung des Patienten zu bestimmen (S. 3, Abschnitt 4.4 der FI; vgl. auch S. 2, Abschnitt 4.2,	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)
		Tabelle 1 der FI: Überwachung der Laborparameter)	
5	Cholesterin: GOP 32060 Cholesterin (gesamt) GOP 32061 HDL-Cholesterin GOP 32062 LDL-Cholesterin	Eine Unterbrechung der Behandlung kann erforderlich sein, bis die in Tabelle 1 der FI beschriebenen Laborwertabweichungen entsprechend normalisiert sind. (S. 1, Abschnitt 4.2 der FI) Die Patienten sollten entsprechend den internationalen klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie behandelt werden. Bestimmung der Werte zwölf Wochen nach Beginn der Behandlung, danach entsprechend den internationalen klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie (S. 2, Abschnitt 4.2, Tabelle 1 der FI: Überwachung der Laborparameter).	ja
ALC: Absolute Lymphozytenzahl; ANC: Absolute Neutrophilenzahl; AP: Alkalische Phosphatase; DNA: Desoxyribonukleinsäure; FI: Fachinformation; GOP: Gebührenordnungsposition; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transferase; GT: Glutaryl-Transferase; HBc: Hepatitis-B-Core; HBs: Hepatitis-B-Surface; HDL: High-Density Lipoprotein; LDL: Low-Density Lipoprotein; TB: Tuberkulose			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Juli 2022 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, 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 3-11 bei.

Nicht zutreffend.

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

2022/Q3

*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 für RINVOQ<sup>®</sup> 15 mg Retardtabletten, RINVOQ<sup>®</sup> 30 mg Retardtabletten, RINVOQ<sup>®</sup> 45 mg Retardtabletten  
Stand: Juli 2022.