

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Upadacitinib (RINVOQ®)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 05.05.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	30
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	34
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	36

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Woche 52 und resultierender Zusatznutzen für die Studie SELECT-GCA (Population A)	17
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-9: Zusammenfassung der positiven und negativen Effekte von Upadacitinib + GC gegenüber Placebo + GC aus der Studie SELECT-GCA in Population A.....	28
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	34
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	35
Tabelle 1-14: Empfohlene Dosis bei schwerer Niereninsuffizienz ^a	37

Abbildungsverzeichnis

Seite

Keine Einträge.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EQ-5D VAS	EuroQol Five Dimensions Visuelle Analogskala
EULAR	European League Against Rheumatism
FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GC	Glukokortikoide (Glucocorticoids)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
JAK	Januskinase
KI	Konfidenzintervall
MACE	Major Adverse Cardiovascular Event
MCS	Mental Health Component Summary Score
NMSC	Nichtmelanozytärer Hautkrebs (Non-melanoma Skin Cancer)
NSAR	Nicht steroidales Antirheumatikum
PCS	Physical Health Component Summary Score
PGA	Patient Global Assessment
PGIC	Patient Global Impression of Change
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RR	Relatives Risiko
RZA	Riesenzellerteriitis
SF-36	Short Form-36
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes UE
TB	Tuberkulose
TNF	Tumornekrosefaktor
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	UE von speziellem Interesse
VTE	Venöse Thromboembolie

Abkürzung	Bedeutung
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Hinweis zur Verwendung geschlechtergerechter Sprache

Das in diesem Text gewählte generische Maskulinum bezieht sich ausdrücklich auf alle Geschlechteridentitäten.

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

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

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Upadacitinib
Handelsname:	RINVOQ® 15 mg Retardtabletten
ATC-Code:	L04AF03
Arzneistoffkatalog (ASK)- Nummer	43388
Pharmazentralnummer (PZN)	15620317 15620369 17397645 17397705 17903120
ICD-10-GM-Code	M31.5 Riesenzellarteriitis bei Polymyalgia rheumatica M31.6 Sonstige Riesenzellarteriitis
Alpha-ID	I6661 M31.5 Polymyalgia arteriitica I79142 M31.5 Polymyalgia arteriitica mit Riesenzellen I97036 M31.5 Riesenzellarteriitis bei Polymyalgia rheumatica I6660 M31.5 Riesenzellarteriitis bei rheumatischer Polymyalgie I25747 M31.6 Arteriitis temporalis I119369 M31.6 Horton-Krankheit I81775 M31.6 Horton-Magath-Brown-Syndrom I25746 M31.6 Kranielle Arteriitis I25750 M31.6 Morbus Horton I25745 M31.6 Riesenzellarteriitis anderenorts nicht klassifiziert
ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme mit den deutschen Modifikationen; PZN: Pharmazentralnummer	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
RINVOQ [®] wird angewendet zur Behandlung der Riesenzellarteriitis bei erwachsenen Patienten.	04.04.2025	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
RINVOQ wird angewendet zur Behandlung des mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.	12.04.2023
RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der aktiven nicht röntgenologischen axialen Spondyloarthritis bei erwachsenen	27.07.2022

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.	
RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.	22.07.2022
RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen.	20.08.2021
RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. RINVOQ kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden.	22.01.2021
RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der aktiven ankylosierenden Spondylitis bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.	22.01.2021
RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. RINVOQ kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden.	16.12.2019
CRP: C-reaktives Protein; DMARD: Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Disease-modifying Antirheumatic Drug); MRT: Magnetresonanztomografie; NSAR: Nicht steroidales Antirheumatikum	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Zielpopulation	
	Erwachsene Patienten mit RZA.	
	Population A (Fragestellung 1)	
	Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC in Frage kommen.	Eine Therapie mit systemischen GC
	Population B (Fragestellung 2)	
	Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC nicht in Frage kommen.	Eine Therapie mit systemischen GC in Kombination mit Tocilizumab
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GC: Glukokortikoide; RZA: Riesenzellerteritis		

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

Im Rahmen eines initialen Beratungsgesprächs zur vorliegenden Indikation am 25. Oktober 2017 [Beratungsanforderung: 2017-B-169] legte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) für Upadacitinib zur Behandlung der Riesenzellerteritis (RZA) bei erwachsenen Patienten die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) fest. In seiner Sitzung vom 29. Oktober 2019 aktualisierte der G-BA die ZVT aufgrund einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Im vorliegenden Anwendungsgebiet

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ergaben sich gemäß der Festlegung des G-BA die folgenden Patientenpopulationen und entsprechenden ZVT:

- a) Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit Glukokortikoiden (GC) in Frage kommen:
 - eine Therapie mit systemischen GC
- b) Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC nicht in Frage kommen:
 - eine Therapie mit systemischen GC in Kombination mit Tocilizumab

Am 08. August 2024 [Beratungsanforderung: 2024-B-141] erfolgte eine erneute Beratung zum Wirkstoff Upadacitinib, bei der die ZVT vom 29. Oktober 2019 von dem G-BA erneut bestätigt wurde. Die AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG folgt der Festlegung der ZVT durch den G-BA.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Da sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse im Jahr 2019 geändert hat, kann auf Grund der ZVT-Änderung durch den G-BA die zulassungsbegründende Studie SELECT-GCA (M16-852) nicht mehr zur Ableitung des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation herangezogen werden. Daher werden die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Upadacitinib für die Gesamtpopulation ergänzend dargestellt (siehe Modul 4A Abschnitt 4.3.1). Ein Zusatznutzen wird für die Gesamtpopulation nicht beansprucht.

Die Zielpopulation für die Behandlung mit Upadacitinib sind erwachsene Patienten mit RZA. Diese Patienten werden durch Vorgabe des G-BA in die folgenden zwei Teilpopulationen eingeteilt:

- Population A (Fragestellung 1): Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC in Frage kommen.
- Population B (Fragestellung 2): Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC nicht in Frage kommen.

Population A (Fragestellung 1): Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC in Frage kommen.

Der Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber der ZVT systemische GC wird auf Basis der direktvergleichenden Studie SELECT-GCA (M16-852) für erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC in Frage kommen (Population A), abgeleitet.

Bei der Studie SELECT-GCA handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, parallele, multizentrische, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Überprüfung der Wirksamkeit und Sicherheit von Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime (Upadacitinib + GC) im Vergleich zu Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime (Placebo + GC) bei erwachsenen Patienten mit einer RZA über 52 Wochen.

Basierend auf der vom G-BA vorgegebenen Einteilung der Zielpopulation in zwei Teilpopulationen (Population A und B) und der Studie SELECT-GCA wird im Rahmen der Nutzenbewertung der Zusatznutzen für Population A basierend auf einer Teilpopulation der Studie SELECT-GCA abgeleitet. Im Folgenden wird die Herleitung der Population A und des entsprechenden, für die Nutzenbewertung relevanten Populationszuschnitts näher erläutert.

Herleitung der Population A und Umsetzung des für die Nutzenbewertung relevanten Populationszuschnitts der Population A auf Basis der Studie SELECT-GCA

Herleitung der Population A basierend auf der G-BA-Definition der Teilpopulationen und der Leitlinien

Der G-BA definiert die Population B (Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC nicht in Frage kommen) basierend auf den Empfehlungen der European League Against Rheumatism (EULAR) und der S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie (DGRh). Basierend auf dieser Definition kann eine Definition von Population A (Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC in Frage kommen) hergeleitet werden. Gemäß G-BA empfehlen die genannten Leitlinien für Patienten, die bereits ein Rezidiv erlitten haben, Patienten mit refraktärer RZA, Patienten mit einer GC-Unverträglichkeit und Patienten, die ein hohes Risiko für GC-induzierte Nebenwirkungen haben, den Einsatz einer GC-einsparenden Therapie mit Tocilizumab. Diese Patienten kommen per Definition somit nicht für eine alleinige Therapie mit GC in Frage und sind somit Population B zuzuordnen.

Aus dieser Definition ergibt sich, dass Population A alle Patienten aus der Zielpopulation umfasst, die nicht Population B angehören. Um die Patienten, die für eine alleinige Therapie mit GC in Frage kommen (Population A), bestmöglich zu charakterisieren, wurden die Kriterien in den aktuellen Leitlinien berücksichtigt.

Population A umfasst dementsprechend gemäß G-BA und den Leitlinien folgende Patienten:

- Patienten mit einer neu aufgetretenen RZA ohne GC-Unverträglichkeit
- Patienten mit einer neu aufgetretenen RZA ohne ein Risiko für GC-induzierte Nebenwirkungen. Gemäß den Leitlinien trifft dies auf Patienten zu, bei denen keine Komorbiditäten vorliegen, die durch die Gabe von GC aggraviert werden oder aufgrund derer sich GC-assoziierte Nebenwirkungen / Komplikationen entwickeln können.

Umsetzung des für die Nutzenbewertung relevanten Populationszuschnitts der Population A basierend auf der Studie SELECT-GCA

In die Studie SELECT-GCA wurden sowohl Patienten mit einer neu aufgetretenen als auch mit einer rezidivierenden RZA eingeschlossen. Zur Anpassung an die Definition des G-BA wurden nur Patienten mit einer neu aufgetretenen RZA in Population A eingeschlossen während Patienten mit einer rezidivierenden RZA nicht berücksichtigt wurden. Aufgrund der stratifizierten Randomisierung nach Erkrankungsstatus handelt es sich hier um eine methodisch

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

valide Vorgehensweise. Das Vorliegen einer GC-Unverträglichkeit war in der Studie SELECT-GCA als Ausschlusskriterium definiert, sodass dieses Kriterium bei der Eingrenzung der Studienpopulation für Population A nicht berücksichtigt werden musste.

Aufgrund des höheren Lebensalters der Patienten bei erstmaliger RZA-Diagnose, liegen bei Patienten mit neu aufgetretener RZA häufig Komorbiditäten vor, die durch die Behandlung mit GC aggraviert werden oder die ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von GC-assoziierten Nebenwirkungen oder Komplikationen mit sich bringen. Um den Einfluss von Komorbiditäten adäquat zu untersuchen, wurde zusätzlich eine Subgruppenanalyse für das Subgruppenmerkmal „Komorbiditäten (ja / nein)“ durchgeführt und in diesem Dossier dargestellt (siehe Modul 4A Abschnitt 4.2.5.5). Dabei wurden die Komorbiditäten berücksichtigt, die gemäß Empfehlungen der EULAR und der S2k-Leitlinie durch eine GC-Therapie induziert oder aggraviert werden können (siehe Modul 4A Abschnitt 4.2.5.5). Die Subgruppe der Patienten mit dem Merkmal „Komorbiditäten – nein“ repräsentieren eine noch strengere, sehr enge Auslegung der Leitlinien zur Definition von Population A.

Es zeigte sich in keinem Endpunkt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Komorbiditäten“ (siehe Modul 4A Abschnitt 4.3.1.3.2). Die Ergebnisse für die Subgruppe der Patienten „Komorbiditäten – nein“ sind zudem für alle Endpunkte konsistent mit den Ergebnissen für die Analysen zu Population A (Patienten mit neu aufgetretener RZA). Daraus ergibt sich, dass sich die Therapieeffekte in Wirksamkeit und Sicherheit nicht in Abhängigkeit des Vorliegens von Komorbiditäten unterscheiden. Die Teilpopulation der Patienten mit neu aufgetretener RZA stellt somit die bewertungsrelevante Population dar und wird im Folgenden als „Population A“ bezeichnet.

Dementsprechend sieht AbbVie es als sachgerecht an, den Zusatznutzen für erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC in Frage kommen, auf Basis der Analysen für Population A abzuleiten.

Im Folgenden werden in der Tabelle 1-7 zusammenfassend für alle patientenrelevanten Endpunkte die Ergebnisse der Analyse zu Woche 52, mit der längsten, verblindeten Beobachtungsdauer und damit höchsten Aussagekraft, für Population A dargestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Woche 52 und resultierender Zusatznutzen für die Studie SELECT-GCA (Population A)

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) bzw. Anzahl der Patienten (N)		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Upadacitinib + GC ^d	Placebo + GC ^e		
Mortalität^a				
Morbidität				
Remission				
Remission	80/148 (54,1)	27/76 (35,5)	RR: 1,47 [1,06; 2,05] p = 0,0213	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Anhaltende Remission	71/148 (48,0)	24/76 (31,6)	RR: 1,48 [1,02; 2,14] p = 0,0374	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Komplette Remission	76/148 (51,4)	16/76 (21,0)	RR: 2,40 [1,52; 3,80] p = 0,0002	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Anhaltende komplette Remission	58/148 (39,2)	15/76 (19,7)	RR: 1,94 [1,19; 3,19] p = 0,0085	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Rezidive				
Zeit bis zum ersten Rezidiv	42/148 (28,4)	35/76 (46,0)	HR: 0,51 [0,33; 0,80] p = 0,0012	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Erfahrung mindestens eines Rezidivs	42/148 (28,4)	35/76 (46,0)	RR: 0,63 [0,44; 0,896] p = 0,0102	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anzahl der Rezidive je Patient im Studienverlauf	148 ^b mittlere Rate [95 %-KI]: 0,36 [0,27; 0,48]	76 ^b mittlere Rate [95 %-KI]: 0,63 [0,47; 0,86]	Rate Ratio: 0,57 [0,38; 0,84] p = 0,0048	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Steroidreduktion				
Patienten, die bis Woche 52 mit einer Escape-Therapie beginnen	34/148 (23,0)	32/76 (42,1)	RR: 0,56 [0,37; 0,83] p = 0,0040	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Gesamtzeit der GC- Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle (≤ 5 mg) bis Woche 52	148 ^b mittlere Rate [95 %-KI]: 0,59 [0,54; 0,63]	76 ^b mittlere Rate [95 %-KI]: 0,32 [0,29; 0,37]	Rate Ratio: 1,81 [1,56; 2,10] p < 0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) bzw. Anzahl der Patienten (N)		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Upadacitinib + GC ^d	Placebo + GC ^e		
Allgemeiner Gesundheitszustand				
EQ-5D VAS (Verbesserung \geq 15 %)	22/148 (14,9)	6/76 (7,9)	RR: 1,86 [0,79; 4,38] p = 0,1580	Zusatznutzen nicht belegt
FACIT-F (Verbesserung \geq 15 %)	11/148 (7,4)	4/76 (5,3)	RR: 1,37 [0,46; 4,12] p = 0,5695	Zusatznutzen nicht belegt
PGA (Verbesserung \geq 15 %)	49/148 (33,1)	16/76 (21,0)	RR: 1,55 [0,95; 2,54] p = 0,0793	Zusatznutzen nicht belegt
PGIC - jegliche Verbes- serung	90/148 (60,8)	28/76 (36,8)	RR: 1,62 [1,18; 2,23] p = 0,0027	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
PGIC - starke Verbesserung ^c	79/148 (53,4)	25/76 (32,9)	1,59 [1,12; 2,26] p = 0,0087	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
SF-36-MCS (Verbesserung \geq 15 %)	14/148 (9,5)	5/76 (6,6)	RR: 1,42 [0,53; 3,79] p = 0,4860	Zusatznutzen nicht belegt
SF-36-PCS (Verbesserung \geq 15%)	14/148 (9,5)	4/76 (5,3)	RR: 1,78 [0,60; 5,22] p = 0,2959	Zusatznutzen nicht belegt
Verträglichkeit				
<i>Gesamtraten</i>				
UE	147/148 (99,3)	72/76 (94,7)	RR: 1,05 [0,99; 1,11] p = 0,0898	Zusatznutzen / Schaden nicht belegt
SUE	36/148 (24,3)	19/76 (25,0)	RR: 0,97 [0,60; 1,58] p = 0,9113	
Schwere UE [CTCAE Grad \geq 3]	51/148 (34,5)	23/76 (30,3)	RR: 1,14 [0,76; 1,71] p = 0,5320	
UE, die zum Therapieabbruch führten	26/148 (17,6)	19/76 (25,0)	0,70 [0,42; 1,19] p = 0,1860	
UE, die zum Tod führten	2/148 (1,4)	2/76 (2,6)	RR: 0,51 [0,07; 3,57] p = 0,5008	
UESI	116/148 (78,4)	50/76 (65,8)	1,19 [0,99; 1,43] p = 0,0606	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) bzw. Anzahl der Patienten (N)		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Upadacitinib + GC ^d	Placebo + GC ^e		
Schwerwiegende UESI	20/148 (13,5)	15/76 (19,7)	0,68 [0,37; 1,26] p = 0,2233	
Schwere UESI [CTCAE Grad \geq 3]	26/148 (17,6)	13/76 (17,1)	1,03 [0,56; 1,88] p = 0,9312	
<i>UE nach SOC und PT</i>				
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verbreichungsort	53/148 (35,8)	13/76 (17,1)	RR: 2,09 [1,22; 3,59] p = 0,0073	Zusatznutzen / Schaden nicht belegt
<p>a: Betrachtung im Rahmen der UE b: Anzahl Patienten in der Analyse c: Ergänzende Darstellung d: In der Studie SELECT-GCA wird Upadacitinib in Kombination mit einem 26-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben. Nach dem Absetzen der GC zu Woche 26 wird Upadacitinib als Monotherapie bis Woche 52 fortgeführt. e: In der Studie SELECT-GCA wird Placebo in Kombination mit einem 52-wöchigen GC-Tapering-Regime gegeben (GC-Monotherapie).</p> <p>Bei den binären Endpunkten zur Remission und zu den PRO stellt ein RR größer Eins einen Vorteil für Upadacitinib dar. Bei den Ergebnissen zu den Rezidiven, zum Anteil der Patienten, die bis Woche 52 mit einer Escape-Therapie beginnen und zur Verträglichkeit stellt ein RR kleiner Eins einen Vorteil von Upadacitinib dar. Bei den TTE-Analysen zeigt ein HR kleiner Eins einen Vorteil für Upadacitinib + GC an. Beim Endpunkt „Gesamtzeit der GC-Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle (\leq 5 mg) bis Woche 52“ liegt bei einem Rate Ratio größer Eins ein Vorteil für Upadacitinib + GC vor. Für die Endpunkte zu den Rezidiven stellt ein Rate Ratio kleiner Eins einen Vorteil für Upadacitinib + GC dar.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D VAS: EuroQol Five Dimensions Visuelle Analogskala; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; GC: Glukokortikoide; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Health Component Summary Score; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PCS: Physical Health Component Summary Score; PGA: Patient Global Assessment; PGIC: Patient Global Impression of Change; PRO: Patient-reported outcome; PT: Preferred Term nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short Form-36; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; TTE: Time-to-Event; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von speziellem Interesse</p>				

Population B (Fragestellung 2): Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC nicht in Frage kommen.

Für Fragestellung 2 (Population B: Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC nicht in Frage kommen) wurde keine Evidenz für einen direkten Vergleich zur ZVT identifiziert. Es wurden auch keine passenden Studien ermittelt, die einen historischen oder adjustierten indirekten Vergleich ermöglichen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Population A (Fragestellung 1):	
	Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC in Frage kommen.	ja, erheblich (Hinweis)
	Population B (Fragestellung 2):	
	Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC nicht in Frage kommen.	nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. GC: Glukokortikoide; RZA: Riesenzellarteriitis		

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

Nachfolgend wird der Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber der ZVT systemische GC aus der Zusammenschau der Ergebnisse für Population A abgeleitet.

Morbidität

Remission

Gemäß den Leitlinien stellt das Erreichen einer Remission, die auch nach Ausschleichen der GC aufrechterhalten wird, ein zentrales Therapieziel der RZA dar. Das Erreichen einer (anhaltenden) Remission bedeutet für die Patienten, dass schwerwiegende Symptome vollständig abgeklungen sind und dass das Risiko für schwerwiegenden Folgekomplikationen

deutlich verringert wird. Damit wird diese schwerwiegende Erkrankung bzw. deren Krankheitsaktivität unter Kontrolle gehalten.

Unter der Behandlung mit der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib erreichten zu Woche 52 gegenüber der GC-Monotherapie deutlich mehr Patienten das Therapieziel einer **Remission** (54,1 % versus 35,5 %) sowie einer **anhaltenden Remission** (48,0 % versus 31,6 %) und damit einen Rückgang der Symptome der RZA sowie eine anhaltende Kontrolle der Erkrankung. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib gegenüber der GC-Monotherapie bei der **Remission** (Relatives Risiko (RR) [95 %-Konfidenzintervall (KI)]; p-Wert: 1,47 [1,06; 2,05]; p = 0,0213) und bei der **anhaltenden Remission** (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,48 [1,02; 2,14]; p = 0,0374).

Die Ergebnisse zur Remission zu Woche 52 und zur anhaltenden Remission zu Woche 52 stellen im Sinne von § 5 Satz 7 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) eine Verringerung schwerwiegender (bzw. schwerer) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und somit eine für die Patienten bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens einer Behandlung mit der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib gegenüber einer Behandlung mit einer GC-Monotherapie dar. Dementsprechend lässt sich sowohl für die Remission als auch für die anhaltende Remission **jeweils** ein **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen** ableiten.

Der statistisch signifikante Vorteil der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib gegenüber der GC-Monotherapie zeigt sich zudem bei der kompletten Remission, welche der EULAR-Konsensusdefinition einer Remission entspricht und das zentrale Therapieziel in der Behandlung der RZA darstellt. Neben der Symptombefreiheit umfasst die komplette Remission auch die serologischen Entzündungsparameter, die fester Bestandteil der Messung der Krankheitsaktivität sind. Die Entzündungsparameter sind zudem für die Prognose der Erkrankung sowie für die objektive Überwachung des Krankheitsverlaufs unerlässlich, um das Mortalitätsrisiko zu senken.

Unter der Behandlung mit der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib erreichten zu Woche 52 gegenüber der GC-Monotherapie mehr als doppelt so viele Patienten das Therapieziel einer **kompletten Remission** (51,4 % versus 21,0 %). Zudem war auch der Anteil der Patienten, die eine **anhaltende komplette Remission** (39,2 % versus 19,7 %) unter der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib erreichten doppelt so hoch wie unter einer GC-Monotherapie. Sowohl für die **komplette Remission** (RR [95 %-KI]; p-Wert: 2,40 [1,52; 3,80]; p = 0,0002) als auch für die **anhaltende komplette Remission** (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,94 [1,19; 3,19]; p = 0,0085) zeigte sich ein deutlicher, statistisch signifikanter Vorteil der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib gegenüber der GC-Monotherapie.

Die Ergebnisse zur kompletten Remission zu Woche 52 stellen im Sinne von § 5 Satz 7 der AM-NutzenV eine Verringerung schwerwiegender (bzw. schwerer) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und somit eine für die Patienten bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens einer Behandlung mit der GC einsparenden Therapie Upadacitinib

gegenüber einer Behandlung mit einer GC-Monotherapie dar. Dementsprechend lässt sich für die komplette Remission ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** ableiten.

Die Ergebnisse zur anhaltenden kompletten Remission zu Woche 52 stellen im Sinne von § 5 Satz 7 der AM-NutzenV eine Verringerung schwerwiegender (bzw. schwerer) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und somit eine für die Patienten bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens einer Behandlung mit der GC einsparenden Therapie Upadacitinib gegenüber einer Behandlung mit einer GC-Monotherapie dar. Dementsprechend lässt sich für die anhaltende komplette Remission ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass über alle Operationalisierungen der Remission hinweg gezeigt werden konnte, dass bei deutlich mehr Patienten eine (anhaltende) Remission erreicht wurde, obwohl Patienten im Upadacitinib-Arm die Hintergrundtherapie mit GC schneller ausschlichen als Patienten im Kontrollarm. Dies unterstreicht deutlich den GC-einsparenden Effekt der Therapie mit Upadacitinib sowie den großen patientenrelevanten Vorteil im Hinblick auf das Erreichen einer Remission. Zusätzlich lässt dies auf eine stringente Kontrolle der Krankheitsaktivität schließen und trägt somit gemäß den Empfehlungen der EULAR und der S2k-Leitlinie zum Erreichen des primären Therapieziels der (kompletten) Remission, die auch nach Ausschleichen der GC aufrechterhalten wird, sowie der Vermeidung von schwerwiegenden Folgekomplikationen bei.

Rezidive

Die Vermeidung von Rezidiven ist ein weiteres wichtiges Therapieziel bei der Behandlung von Patienten mit RZA. Mindestens 70 % der Patienten erleiden in der aktuellen klinischen Praxis ein Rezidiv, das eine Wiederaufnahme der Therapie oder eine Intensivierung der GC-Dosis erforderlich macht. Demzufolge kann auch bei vielen Patienten keine anhaltende Symptomkontrolle erreicht werden. Zudem besteht beim Auftreten eines Rezidivs das Risiko erneuter schwerer vaskulärer Komplikationen. Daher stellt die Erhebung der Entzündungsparameter in Zusammenhang mit den Symptomen der RZA einen wichtigen Bestandteil der Überwachung der Krankheitsaktivität dar und ermöglicht die sichere Erkennung von Rezidiven, insbesondere bei Patienten mit asymptomatischem Anstieg der Entzündungsparameter und hohem Komplikationsrisiko.

Unter der Behandlung mit der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib war die **Zeit bis zum Auftreten eines ersten Rezidivs** deutlich länger (Hazard Ratio (HR) [95 %-KI]; p-Wert: 0,51 [0,33; 0,80]; p = 0,0012) und das **Auftreten der Rezidive** bei Patienten mit RZA war deutlich seltener (RR [95 %-KI]; p-Wert: 0,63 [0,44; 0,896]; p = 0,0102) als unter einer GC-Monotherapie. Insgesamt war auch die **Anzahl der Rezidive je Patient im Studienverlauf** (Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert: 0,57 [0,38; 0,84]; p = 0,0048) unter der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib deutlich niedriger als unter GC-Monotherapie. Es zeigten sich über alle Operationalisierungen hinweg deutliche, statistisch signifikante Vorteile bei der Vermeidung von Rezidiven für die GC-einsparenden Therapie Upadacitinib gegenüber der GC-Monotherapie.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Ergebnisse zur Zeit bis zum ersten Rezidiv zu Woche 52, zur Erfahrung mindestens eines Rezidivs zu Woche 52 sowie zur Anzahl der Rezidive je Patient im Studienverlauf stellen im Sinne von § 5 Satz 7 der AM-NutzenV eine Verringerung schwerwiegender (bzw. schwerer) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und somit eine für die Patienten bisher nicht deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens einer Behandlung mit der GC einsparenden Therapie Upadacitinib gegenüber einer Behandlung mit einer GC-Monotherapie dar. Dementsprechend lässt sich für die Zeit bis zum ersten Rezidiv zu Woche 52, zur Erfahrung mindestens eines Rezidivs zu Woche 52 sowie für die Anzahl der Rezidive je Patient im Studienverlauf **jeweils ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten.

Zusammenfassend lassen sich für den Endpunkt Rezidive über alle Operationalisierungen hinweg deutliche, statistisch signifikante Vorteile von der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib gegenüber der GC-Monotherapie zeigen. Anhand der Ergebnisse konnte gezeigt werden, dass die GC-einsparende Therapie Upadacitinib im Vergleich zur GC-Monotherapie Patienten mit RZA deutlich besser vor Rezidiven schützt und eine effektive Krankheitskontrolle ermöglicht, obwohl Patienten im Upadacitinib-Arm die Hintergrundtherapie mit GC schneller ausschlichen als Patienten im Kontrollarm.

Steroidreduktion

Unter der Langzeitanwendung von hochdosierten GC treten bei vielen Patienten mit RZA schwere Nebenwirkungen und schwerwiegenden Folgekomplikationen wie z. B. Diabetes mellitus, Osteoporose, Katarakte, Hypertonie, Infektionen sowie ein iatrogenes Cushing-Syndrom auf. Zudem führt auch die Wiederaufnahme der Therapie beziehungsweise eine Dosiserhöhung aufgrund von Rezidiven zu einer hohen kumulativen Steroiddosis, die langfristig zu GC-assoziierten Nebenwirkungen führen kann. Daher ist es insbesondere für ältere Patienten äußerst wichtig, den Einsatz von GC zu begrenzen. Entsprechend der Leitlinien ist das Ziel der Therapie deshalb, die GC-Dosis möglichst schnell zu reduzieren und oder wenn möglich komplett auszuschleichen, um das Risiko von GC-assoziierten Folgeschäden zu vermeiden.

Unter der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib gegenüber der GC-Monotherapie begannen statistisch signifikant weniger **Patienten bis Woche 52 mit einer Escape-Therapie** (23,0 % versus 42,1 %), sodass signifikant weniger Patienten das festgelegte GC-Tapering-Regime aufgrund des Auftretens der Symptome der RZA abbrechen mussten (RR [95 %-KI]; p-Wert: 0,56 [0,37; 0,83]; p = 0,0040). Zudem war im Vergleich zur GC-Monotherapie unter der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib eine deutlich **längere Gesamtzeit der GC-Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle (≤ 5 mg) bis Woche 52** und das Erreichen des Therapieziels einer langfristigen Steroidreduktion möglich (Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert: 1,81 [1,56; 2,10]; p < 0,0001). Somit kann das Risiko der Entstehung von schwerwiegenden Folgekomplikationen durch eine Therapie mit Upadacitinib reduziert werden.

Die Ergebnisse zum Anteil der Patienten, die bis Woche 52 mit einer Escape-Therapie beginnen stellen im Sinne von § 5 Satz 7 der AM-NutzenV eine Verringerung schwerwiegender (bzw. schwerer) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und somit eine für die Patienten bisher nicht

erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens einer Behandlung mit der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib gegenüber einer reinen Behandlung mit einer GC-Monotherapie dar. So lässt sich für den Anteil der Patienten, die bis Woche 52 mit einer Escape-Therapie beginnen ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten.

Die Ergebnisse zur Gesamtzeit der GC-Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle (≤ 5 mg) bis Woche 52 stellen im Sinne von § 5 Satz 7 der AM-NutzenV eine Verringerung schwerwiegender (bzw. schwerer) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und somit eine für die Patienten bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens einer Behandlung mit der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib gegenüber einer Behandlung mit einer GC-Monotherapie dar. So lässt sich für die Gesamtzeit der GC-Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle (≤ 5 mg) bis Woche 52 ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** ableiten.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass über alle Operationalisierungen der Steroidreduktion hinweg deutlich mehr Patienten unter der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib eine deutliche Steroidreduktion erreicht haben als unter einer GC-Monotherapie. Patienten konnten unter der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib ihr GC-Tapering-Regime häufiger einhalten und brauchten daher seltener eine Escape-Therapie. Zudem war die Gesamtzeit der GC-Dosis bei diesen Patienten wesentlich länger unterhalb der Cushing-Schwelle. Somit kann durch die deutliche Steroidreduktion das Risiko zur Entstehung von GC-bedingten Nebenwirkungen und schwerwiegenden Folgekomplikationen reduziert werden.

Allgemeiner Gesundheitszustand

Der allgemeine Gesundheitszustand wird durch die schweren Symptome der RZA bestimmt und stark beeinträchtigt. Neben der deutlichen Verringerung der RZA-Symptome ist daher die Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes ein weiteres wichtiges Ziel der Therapie. Die Schmerzen wie z. B. pulsierende und starke Kopfschmerzen, belastungsabhängige Kiefer- und Kauschmerzen oder auch muskuloskelettale Schmerzen, die im Zusammenhang mit der RZA auftreten, sind die am häufigsten auftretenden Leitsymptome der Erkrankung und haben für die Beurteilung des Therapieansprechens eine wichtige Bedeutung. Aufgrund der schwerwiegenden Symptome der RZA und der möglichen Folgekomplikationen stellt auch eine leichte Verbesserung der Krankheitsaktivität bzw. der Schmerzen im Zusammenhang mit der RZA für die Patienten eine direkt spürbare und relevante Veränderung dar.

Unter der Behandlung mit der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib erreichte zu Woche 52 gegenüber der GC-Monotherapie die Mehrheit der Patienten eine deutliche Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes (Patient Global Impression of Change (**PGIC**) – **jegliche Verbesserung**: 60,8 % versus 36,8 % und **PGIC** – **starke Verbesserung (ergänzende Darstellung)**: 53,4 % versus 32,9 %). Es zeigten sich deutliche, statistisch signifikante Vorteile zugunsten der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib im Vergleich zur GC-Monotherapie für den Endpunkt **PGIC – jegliche Verbesserung zu Woche 52** (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,62 [1,18; 2,23]; p = 0,0027) und **PGIC – starke Verbesserung (ergänzende Darstellung)** zu Woche 52 (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,59 [1,12; 2,26]; p = 0,0087). Die für den Patienten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

spürbare Abnahme beeinträchtigender Schmerzen, die im Zusammenhang mit der RZA auftreten, spiegelt sich somit auch im patientenrelevanten Instrument PGIC wider.

Die Ergebnisse zum PGIC – jegliche Verbesserung zu Woche 52 stellen im Sinne von § 5 Satz 7 der AM-NutzenV eine Verringerung schwerwiegender (bzw. schwerer) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und somit eine für die Patienten bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens einer Behandlung mit der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib gegenüber einer Behandlung mit einer GC-Monotherapie dar. Die Ergebnisse zum PGIC – starke Verbesserung sind konsistent mit den Ergebnissen zum PGIC – jegliche Verbesserung und unterstreichen somit den therapielevanten Nutzen einer Behandlung mit der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib gegenüber einer GC-Monotherapie. Insgesamt lässt sich für den PGIC ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten.

Unter der Behandlung mit der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib ergaben sich bei weiteren Endpunkten des allgemeinen Gesundheitszustandes numerische Vorteile bezogen auf die Endpunkte **Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F) zu Woche 52** (7,4 % versus 5,3 %), **Patient Global Assessment (PGA) zu Woche 52** (33,1 % versus 21,0 %) sowie die **EuroQol Five Dimensions-Visuelle Analogskala (EQ-5D VAS) zu Woche 52** (14,9 % versus 7,9 %) gegenüber der GC-Monotherapie. Die numerischen Vorteile zeigen einen Mehrwert für Patienten unter der Behandlung mit der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib. Diese Ergebnisse sind jedoch nicht statistisch signifikant.

Im Sinne von § 5 Absatz 7 AM-NutzenV kann daher **jeweils kein Zusatznutzen** für die Endpunkte FACIT-F, PGA und EQ-5D VAS belegt werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Lebensqualität wird durch die Angst vor Visusverlust und anderen schwerwiegenden Komplikationen sowie vor Nebenwirkungen der GC-Therapie bestimmt, weshalb die Verbesserung der Lebensqualität der Patienten ein weiteres Therapieziel ist.

Unter der Behandlung mit der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib ergaben sich numerische Vorteile bezogen auf die Endpunkte **Short Form-36 (SF-36)-Mental Health Component Summary Score (MCS) zu Woche 52** (9,5 % versus 6,6 %) und für **SF-36-Physical Health Component Summary Score (PCS) zu Woche 52** (9,5 % versus 5,3 %) gegenüber der GC-Monotherapie. Diese numerischen Vorteile zeigen einen Mehrwert für Patienten unter der Behandlung mit Upadacitinib. Diese Ergebnisse sind jedoch nicht statistisch signifikant.

Im Sinne von § 5 Absatz 7 AM-NutzenV kann daher **jeweils kein Zusatznutzen** für die Endpunkte SF-36-MCS und SF-36-PCS belegt werden.

Verträglichkeit

Zusammengenommen wird für die Endpunkte zur Verträglichkeit weder ein Schaden noch ein Zusatznutzen abgeleitet.

In allen übergeordneten Endpunktkategorien der Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE mit Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad ≥ 3 , UE, die zum Therapieabbruch führten, UE, die zum Tod führten) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Auch für die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) traten unabhängig vom Schweregrad (Gesamtraten, schwerwiegende UESI und schwere UESI mit CTCAE Grad ≥ 3) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen auf. Auch für einzelne UESI konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Bei der Betrachtung von häufigen UE nach Systemorganklassen (System Organ Class, SOC) und Preferred Terms (PT) nach dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) traten in keiner SOC und keinem PT schwere UE (schwer oder lebensbedrohlich nach Einschätzung des Prüfarztes) oder SUE auf, für das der Behandlungseffekt statistisch signifikant war. Für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort unabhängig vom Schweregrad“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Upadacitinib (RR [95 %-KI]; p-Wert: 2,09 [1,22; 3,59]; $p = 0,0073$). Bei den dazugehörigen PT zeigen sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Zudem spiegelt sich dieser Nachteil weder bei den schweren und schwerwiegenden UE nach SOC und PT noch bei den UE, die zum Therapieabbruch führten, wider. Es ist daher davon auszugehen, dass es sich hier ausschließlich um milde Ereignisse handelt und kein klinisch relevanter Effekt vorliegt.

Es kann weder ein Vor- noch ein Nachteil für die Kategorie Verträglichkeit festgestellt werden. Im Sinne von § 5 Absatz 7 AM-NutzenV kann in der Gesamtschau **weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden** für die **Verträglichkeit** belegt werden.

Schlussfolgerung zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Zusammengenommen zeigen sich unter der Behandlung mit der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib zahlreiche deutliche, statistisch signifikante, patientenrelevante Vorteile im direkten Vergleich zur ZVT systemische GC für Population A (Tabelle 1-9). In der Nutzendimension Morbidität weist die GC-einsparende Therapie Upadacitinib eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung auf und damit verglichen mit einer GC-Monotherapie eine Überlegenheit bezüglich des Erreichens von mehreren patientenrelevanten Therapiezielen, wie das Erreichen einer (anhaltenden) Remission, der Vermeidung von Rezidiven, der Steroidreduktion sowie der Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die RZA führt bei den betroffenen Patienten zu schwerwiegenden Symptomen, geht mit der Gefahr einher, zu erblinden, und ist zudem mit schwerwiegenden Folgekomplikationen und einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden. Unter der GC-einsparenden Therapie mit Upadacitinib erreichen signifikant mehr Patienten das primäre Therapieziel einer (kompletten) Remission und damit einen wirksamen Rückgang der Symptome der RZA sowie eine anhaltende Kontrolle der Krankheitsaktivität bei deutlich schnellerer Reduktion der GC-Dosis gegenüber der GC-Monotherapie. Somit kann auch das Risiko der Entstehung von schwerwiegenden Folgekomplikationen vermieden werden.

Das Auftreten von Rezidiven ist im Vergleich zur GC-Monotherapie bei Patienten mit einer GC-einsparenden Therapie mit Upadacitinib seltener und der Zeitraum bis zum Auftreten eines Rezidivs ist deutlich länger. Insgesamt ist auch die Anzahl der auftretenden Rezidive über den Studienverlauf unter der GC-einsparenden Therapie mit Upadacitinib deutlich niedriger als unter einer GC-Monotherapie. Somit wird mit der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib auch das Therapieziel der Vermeidung der Rezidive und damit eine effektive Kontrolle der Erkrankung erreicht.

Zudem haben deutlich mehr Patienten unter der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib eine deutliche Steroidreduktion erreicht als unter einer GC-Monotherapie. Patienten konnten unter der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib ihr GC-Tapering-Regime häufiger einhalten, sie brauchten seltener eine Escape-Therapie und die Gesamtzeit der GC-Dosis ist bei diesen Patienten wesentlich länger unterhalb der Cushing-Schwelle. Somit kann durch die deutliche Steroidreduktion das Risiko zur Entstehung von GC-bedingten Nebenwirkungen und schwerwiegenden Folgekomplikationen reduziert werden.

Auch der allgemeine Gesundheitszustand der Patienten, der primär durch die Schmerzen auf Grund der Symptome der RZA bestimmt wird, verbesserte sich im hohen Ausmaß durch die GC-einsparende Therapie Upadacitinib im Vergleich zu einer GC-Monotherapie.

Die GC-einsparende Therapie Upadacitinib erwies sich bei Patienten mit RZA im Allgemeinen als sicher und gut verträglich. Insgesamt entsprach das beobachtete Sicherheitsprofil bei Patienten mit RZA im Allgemeinen dem bekannten Sicherheitsprofil von Upadacitinib.

Aufgrund seiner überlegenen Wirksamkeit gegenüber der GC-Monotherapie bietet die GC-einsparende Therapie Upadacitinib einen erheblichen Mehrwert für die Behandlung dieser schwerwiegenden Erkrankung. Therapierelevante Ziele können durch eine Behandlung mit Upadacitinib in einem bisher nicht erreichten Ausmaß erreicht werden und die Entstehung schwerwiegender Folgekomplikationen lässt sich dadurch langfristig vermeiden. Upadacitinib ist eine hochwirksame Therapie mit steroideinsparendem Effekt, die sowohl für die kontinuierliche Anwendung geeignet ist als auch zu einer schnellen und anhaltenden Remission führt, das Wiederauftreten von Rezidiven verhindert und gleichzeitig die rasche und dauerhafte Reduktion der GC-Dosis ermöglicht und dabei maßgeblich zur Verbesserung der RZA beiträgt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der Vielzahl an positiven Effekten der GC-einsparenden Therapie Upadacitinib im Vergleich zu einer GC-Monotherapie in den Morbiditätseindpunkten stehen keine negativen Effekte gegenüber. Damit ergibt sich, dass Upadacitinib eine wichtige GC-einsparende Therapieoption mit erheblichen patientenrelevanten Vorteilen für Patienten mit einer RZA darstellt und maßgeblich zur Deckung des therapeutischen Bedarfs für erwachsene Patienten mit RZA in Deutschland beiträgt.

In der Gesamtschau zeigt sich daher für Upadacitinib bei Patienten, die für eine alleinige Therapie mit systemischen GC in Frage kommen (Fragestellung 1, Population A), im Vergleich zu einer GC-Monotherapie ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen**.

Tabelle 1-9: Zusammenfassung der positiven und negativen Effekte von Upadacitinib + GC gegenüber Placebo + GC aus der Studie SELECT-GCA in Population A

Positive Effekte	Negative Effekte
<ul style="list-style-type: none"> • Remission (Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen) • Anhaltende Remission (Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen) • Komplette Remission (Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen) • Anhaltende komplette Remission (Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen) • Zeit bis zum ersten Rezidiv (Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen) • Erfahrung mindestens eines Rezidivs (Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen) • Anzahl der Rezidive je Patient im Studienverlauf (Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen) 	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Positive Effekte	Negative Effekte
<ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die bis Woche 52 mit einer Escape-Therapie beginnen (Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen) • Gesamtzeit der GC-Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle (≤ 5 mg) bis Woche 52 (Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen) • PGIC zu Woche 52 (Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen) 	
GC: Glukokortikoide; PGIC: Patient Global Impression of Change; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA	

Population B (Fragestellung 2): Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC nicht in Frage kommen.

Für Fragestellung 2 (Population B: Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC nicht in Frage kommen) wurde keine Evidenz für einen direkten Vergleich identifiziert. Für Population B wird somit kein Zusatznutzen beansprucht.

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

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

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

Die Zielpopulation für die Behandlung mit Upadacitinib sind erwachsene Patienten mit RZA. Diese Patienten wurden vom G-BA in die folgenden zwei Populationen aufgeteilt, die sich in ihrer Eignung für eine alleinige Therapie mit systemischen GC unterscheiden:

- Population A: Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC in Frage kommen.
- Population B: Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC nicht in Frage kommen.

Gemäß G-BA können entsprechend der S2k-Leitlinie und der Empfehlungen der EULAR von Population B sowohl RZA-Patienten mit Rezidiv als auch refraktäre RZA-Patienten oder Patienten, die die GC-Therapie nicht vertragen haben oder die ein hohes Risiko für GC-induzierte Nebenwirkungen haben, umfasst sein. Aus dieser Definition ergibt sich, dass Population A alle Patienten aus der Zielpopulation umfasst, die nicht Population B angehören. Population A umfasst dementsprechend gemäß G-BA und den Leitlinien Patienten mit einer neu aufgetretenen RZA ohne GC-Unverträglichkeit sowie Patienten mit einer neu aufgetretenen RZA ohne ein Risiko für GC-induzierte Nebenwirkungen. Gemäß den Leitlinien trifft dies auf Patienten zu, bei denen keine Komorbiditäten vorliegen, die durch die Gabe von GC aggraviert werden oder aufgrund derer sich GC-assoziierte Nebenwirkungen / Komplikationen entwickeln können.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die RZA ist eine schwerwiegende, multifaktorielle, chronische und rezidivierende Systemerkrankung. Neben unspezifischen Symptomen, die auf die systemische Entzündung bei einer RZA zurückzuführen sind, gibt es RZA-spezifische Symptome, die sich je nach Ort der Entzündung in kraniale Symptome (akute und anhaltende Kopfschmerzen, Berührungs- und Druckempfindlichkeit der Kopfhaut, allgemeines Krankheitsgefühl, Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß, Kieferclaudicatio, Sehbeeinträchtigungen bis zu permanentem Visusverlust) sowie extrakranielle Symptome einteilen lassen. Extrakranielle Symptome wie gestörte Durchblutung der Extremitäten, Parästhesien und stumme Aortitis können das Risiko schwerwiegender Komplikationen wie Aneurysmen, Aortendissektionen, Schlaganfällen, Myokardinfarkt oder transitorischen ischämischen Attacken erhöhen. Der Verdacht auf eine RZA stellt daher immer einen medizinischen Notfall dar, da sie bei unzureichender Kontrolle zu schwerwiegenden Komplikationen und langfristigen Folgeerkrankungen bzw. schweren Folgeschäden führen kann.

In Deutschland besteht ein hoher therapeutischer Bedarf innerhalb der Indikation der RZA, da Behandlungsmöglichkeiten für Patienten begrenzt sind. Die aktuell verfügbaren Therapieoptionen in der RZA vermögen zwar die Symptome und Anzeichen der Erkrankung zu lindern, dennoch kommt es insbesondere unter einer langfristigen GC-Monotherapie, speziell in der Phase des GC-Taperings, bei bis zu 70 % der Betroffenen zu Rezidiven, was eine Wiederaufnahme einer GC-Therapie bzw. eine Erhöhung der GC-Dosis erforderlich macht und bei vielen Patienten zu einer hohen kumulativen GC-Exposition führt. Somit können viele Patienten das primäre Therapieziel einer anhaltenden Remission nicht erreichen. Gleichermaßen besteht therapiebedingt ein hohes Risiko für GC-assoziierte Komplikationen und die Aggravierung bereits bestehender Komorbiditäten. Insbesondere für Patienten mit zunehmendem Alter geht eine GC-Monotherapie bei langer Therapiedauer mit gravierenden Nebenwirkungen und GC-assoziierte Komplikationen bzw. Folgeerkrankungen einher. Durch den Einsatz von GC-einsparenden Therapien wird das raschere Ausschleichen der GC ermöglicht. Dennoch vermögen die bisher verfügbaren GC-einsparenden Therapien aufgrund ihres Wirkmechanismus das entzündliche Geschehen, welches der RZA zugrunde liegt, nicht vollständig zu stoppen, sodass weiterhin ein hohes Risiko für Rezidive besteht.

Da sich seit dem Jahr 2017 die Therapielandschaft nicht weiterentwickelt hat, ist der Bedarf an neu zugelassenen und hochwirksamen GC-einsparenden Therapien, die für die kontinuierliche Anwendung geeignet sind und zu einer (anhaltenden) Remission führen, das Wiederauftreten von Rezidiven verhindern und gleichzeitig die rasche und dauerhafte Reduktion der GC-Dosis ermöglichen sowie den allgemeinen Gesundheitszustand beziehungsweise die Lebensqualität der Patienten verbessern, hoch.

Mit der Zulassung von Upadacitinib werden nun die Therapiemöglichkeiten um einen weiteren GC-einsparenden Wirkstoff, der den therapeutischen Bedarf der Patienten mit dieser belastenden Erkrankung adressiert, ergänzt. Upadacitinib ist der erste in der RZA zugelassene orale Januskinase (JAK)-Inhibitor und eine hochwirksame Therapie mit steroideinsparendem Effekt, die für die kontinuierliche Anwendung geeignet ist. Die GC-einsparende Therapie ermöglicht Patienten mit RZA eine (anhaltende) Remission bei deutlich schnellerer Reduktion

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der GC-Dosis sowie eine effektive Kontrolle der Erkrankung durch die Vermeidung von Rezidiven. Gleichzeitig führt die Therapie zu einer deutlichen und dauerhaften Steroidreduktion, sodass Patienten weniger dem Risiko der Entstehung schwerwiegenden Folgekomplikationen ausgesetzt werden. Die GC-einsparende Therapie Upadacitinib führt zu einer spürbaren Abnahme beeinträchtigender Symptome der RZA und trägt damit maßgeblich zu einer deutlichen Verbesserung der RZA bei. Aufgrund seiner überlegenen Wirksamkeit gegenüber der GC-Monotherapie und des günstigen Nutzen-Risiko-Profiles bietet die GC-einsparende Therapie Upadacitinib einen erheblichen Mehrwert für die Behandlung von Patienten mit RZA und stellt eine wertvolle Ergänzung im therapeutischen Umfeld der RZA dar.

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

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Zielpopulation ^b	11.227 (7.925 – 14.530)
	Population A ^c	2.245 (1.585 – 2.906)
	Population B ^d	8.982 (6.340 – 11.624)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit RZA
c: Population A: Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC in Frage kommen.
d: Population B: Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC nicht in Frage kommen.
GC: Glukokortikoide; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; RZA: Riesenzellarteriitis

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit RZA	Population A ^b	Erheblich (Hinweis)	2.245 (1.585 – 2.906)
		Population B ^c	Nicht belegt	8.982 (6.340 – 11.624)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Population A: Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC in Frage kommen.
c: Population B: Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC nicht in Frage kommen.
GC: Glukokortikoide; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; RZA: Riesenzellarteriitis

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit RZA (Population A ^b / Population B ^c)	<i>Upadacitinib:</i> 14.166,34 € <i>Prednison oder Prednisolon:</i> Patientenindividuell unterschiedlich
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Population A: Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC in Frage kommen c: Population B: Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC nicht in Frage kommen GC: Glukokortikoide; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; RZA: Riesenzellarteriitis		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/ Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit RZA	Prednison oder Prednisolon	Population A ^b	Patientenindividuell unterschiedlich
		Tocilizumab (+ Prednison oder Prednisolon)	Population B ^c	<i>Tocilizumab:</i> 22.365,62 € <i>Prednison oder Prednisolon:</i> Patientenindividuell unterschiedlich

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Population A: Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC in Frage kommen.
c: Population B: Erwachsene Patienten mit RZA, die für eine alleinige Therapie mit GC nicht in Frage kommen.
GC: Glukokortikoide; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; RZA: Riesenzellarteriitis

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

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

Dosierung

Riesenzellarteriitis

RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der Riesenzellarteriitis bei erwachsenen Patienten.

Die empfohlene Dosis von Upadacitinib beträgt 15 mg einmal täglich in Kombination mit einer Ausschleithherapie der Kortikosteroide. Upadacitinib-Monotherapie sollte nicht zur Behandlung akuter Rezidive angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4 der FI).

Aufgrund der chronischen Natur der Riesenzellarteriitis kann Upadacitinib 15 mg einmal täglich nach Absetzen der Kortikosteroide als Monotherapie fortgesetzt werden. Eine Behandlung über 52 Wochen hinaus sollte anhand der Krankheitsaktivität, der Erwägung des Arztes und der Entscheidung des Patienten beurteilt werden.

Besondere Patientengruppen

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 1-14). Upadacitinib wurde bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz nicht untersucht und wird daher zur Behandlung dieser Patienten nicht empfohlen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Empfohlene Dosis bei schwerer Niereninsuffizienz^a

Anwendungsgebiet	Empfohlene Dosis (einmal täglich)
Rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis, axiale Spondyloarthritis (ankylosierende Spondylitis und nicht röntgenologische axiale Spondyloarthritis), Riesenzellerarthritis, atopische Dermatitis	15 mg
Colitis ulcerosa, Morbus Crohn	Anfangsdosis: 30 mg
	Erhaltungsdosis: 15 mg
a: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) 15 bis < 30 ml/min/1,73m ²	

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.

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 (ankylosierende Spondylitis und nicht röntgenologische axiale Spondyloarthritis), Colitis ulcerosa und Morbus Crohn sind bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Es gibt in der Indikation Riesenzellerarthritis keinen relevanten Nutzen von RINVOQ bei Kindern und Jugendlichen.

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)

Upadacitinib sollte nur angewendet werden, wenn keine geeigneteren Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen:

- bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter;
- bei Patienten mit einer atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder anderen kardiovaskulären Risikofaktoren (wie Raucher oder ehemalige Langzeitraucher);
- bei Patienten mit Risikofaktoren für maligne Erkrankungen (z. B. aktuelle oder zurückliegende maligne Erkrankungen)

Anwendung bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter

In Anbetracht des in einer großen randomisierten Studie zu Tofacitinib (ein weiterer Januskinase (JAK)-Inhibitor) beobachteten erhöhten Risikos für schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (Major Adverse Cardiovascular Events, MACE), maligne Erkrankungen, schwere Infektionen und Gesamtmortalität bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter sollte Upadacitinib bei diesen Patienten nur angewendet werden, wenn keine geeigneteren Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen.

Bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter besteht bei 30 mg Upadacitinib einmal täglich ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen. Daher beträgt die empfohlene Dosis für die Langzeitanwendung bei dieser Patientengruppe 15 mg einmal täglich (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8 der FI).

Immunsuppressiva

Die Kombination mit anderen potenten Immunsuppressiva wie Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Ciclosporin, Tacrolimus und biologischen DMARDs oder anderen 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 und Sepsis berichtet. Als opportunistische Infektionen wurden Tuberkulose, multidermatomaler Herpes zoster, orale / ösophageale Candidose und Kryptokokkose unter Upadacitinib-Behandlung berichtet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei Patienten mit aktiver, schwerwiegender Infektion, einschließlich lokaler Infektionen, darf mit der Behandlung mit Upadacitinib nicht begonnen werden (siehe Abschnitt 4.3 der FI).

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.

Bei 30 mg Upadacitinib wurde im Vergleich zu 15 mg Upadacitinib eine höhere Rate an schwerwiegenden Infektionen beobachtet.

Da Infektionen bei älteren Patienten und bei Diabetikern häufiger auftreten, ist bei der Behandlung dieser Patienten Vorsicht geboten. Bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter sollte Upadacitinib nur angewendet werden, wenn keine geeigneteren Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 4.2 der FI).

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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).

Maligne Erkrankungen

Lymphome und andere maligne Erkrankungen wurden bei Patienten, die JAK-Inhibitoren einschließlich Upadacitinib erhielten, berichtet.

In einer großen randomisierten, aktiv kontrollierten Studie zu Tofacitinib (ein weiterer JAK-Inhibitor) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis ab 50 Jahren mit mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor wurde unter Tofacitinib im Vergleich zu Tumornekrosefaktor-Inhibitoren (TNF-Inhibitoren) eine höhere Rate an malignen Erkrankungen, insbesondere Lungenkrebs, Lymphom und nichtmelanozytärer Hautkrebs (NMSC) beobachtet.

Bei 30 mg Upadacitinib wurde im Vergleich zu 15 mg Upadacitinib eine höhere Rate an malignen Erkrankungen beobachtet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter, bei Patienten, die Raucher oder ehemalige Langzeitraucher sind, oder bei Patienten mit anderen Risikofaktoren für maligne Erkrankungen (z. B. aktuelle oder zurückliegende maligne Erkrankungen) sollte Upadacitinib nur dann angewendet werden, wenn keine geeigneteren Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen.

Nichtmelanozytärer Hautkrebs (NMSC)

NMSCs wurden bei Patienten berichtet, die mit Upadacitinib behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8 der FI). Unter 30 mg Upadacitinib wurde eine höhere Rate an NMSC beobachtet als unter 15 mg Upadacitinib. Eine regelmäßige Hautuntersuchung wird bei allen Patienten empfohlen, insbesondere bei denjenigen mit Risikofaktoren für Hautkrebs.

Hämatologische Anomalien

In klinischen Studien wurde bei ≤ 1 % der Patienten eine absolute Neutrophilenzahl (ANC) von $< 1 \times 10^9$ Zellen/l, eine absolute Lymphozytenzahl (ALC) von $< 0,5 \times 10^9$ Zellen/l und ein Hämoglobinwert von < 8 g/dl berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der FI). Bei Patienten, bei denen im Rahmen routinemäßiger Untersuchungen eine ANC von $< 1 \times 10^9$ Zellen/l, eine ALC von $< 0,5 \times 10^9$ Zellen/l oder ein Hämoglobinwert von < 8 g/dl beobachtet wird, sollte mit der Behandlung nicht begonnen werden bzw. sollte die Behandlung vorübergehend unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.2 der FI).

Gastrointestinale Perforationen

Fälle von Divertikulitis und gastrointestinalen Perforationen wurden in klinischen Studien sowie nach der Markteinführung berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der FI).

Upadacitinib sollte bei Patienten mit Risiko für eine gastrointestinale Perforation mit Vorsicht angewendet werden (z. B. Patienten mit divertikulärer Erkrankung, mit Divertikulitis in der Anamnese oder Patienten, die nicht steroidale Antirheumatika [NSAR], Kortikosteroide oder Opioide anwenden). Patienten mit aktivem Morbus Crohn haben ein erhöhtes Risiko, eine intestinale Perforation zu entwickeln. Patienten mit neu auftretenden abdominalen Anzeichen und Symptomen sind zur frühzeitigen Erkennung einer Divertikulitis oder einer gastrointestinalen Perforation umgehend zu untersuchen.

Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse

In klinischen Studien zu Upadacitinib wurden Fälle von MACE beobachtet.

In einer großen randomisierten, aktiv kontrollierten Studie zu Tofacitinib (ein weiterer JAK-Inhibitor) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis ab 50 Jahren mit mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor wurde unter Tofacitinib im Vergleich zu TNF-Inhibitoren eine höhere Rate an MACE, definiert als kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher MI und nicht tödlicher Schlaganfall, beobachtet.

Daher sollte Upadacitinib bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter, bei Patienten, die Raucher oder ehemalige Langzeitraucher sind, und bei Patienten mit atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen in der Vorgeschichte oder anderen kardiovaskulären

Risikofaktoren nur dann angewendet werden, wenn keine geeigneteren Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen.

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 (siehe Abschnitt 4.8 der FI).

Lebertransaminasen müssen vor Beginn und während der Behandlung entsprechend der routinemäßigen Untersuchung des Patienten bestimmt werden. 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

In klinischen Studien zu Upadacitinib wurden Fälle von tiefer Venenthrombose (TVT) und Lungenembolie (LE) beobachtet.

In einer großen randomisierten, aktiv kontrollierten Studie zu Tofacitinib (ein weiterer JAK-Inhibitor) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis ab 50 Jahren mit mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor wurde unter Tofacitinib im Vergleich zu TNF-Inhibitoren eine dosisabhängig höhere Rate an VTE, einschließlich TVT und LE, beobachtet.

Bei Patienten mit kardiovaskulären oder malignen Risikofaktoren (siehe auch Abschnitt 4.4 der FI "Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse" und "Maligne Erkrankungen") sollte Upadacitinib nur angewendet werden, wenn keine geeigneteren Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen.

Bei Patienten mit bekannten VTE-Risikofaktoren, die keine kardiovaskulären oder malignen Risikofaktoren sind, sollte Upadacitinib mit Vorsicht angewendet werden. Zu den VTE-Risikofaktoren, die keine kardiovaskulären oder malignen Risikofaktoren sind, gehören frühere VTE, Patienten, die sich einer größeren Operation unterziehen müssen, Immobilisierung, die Anwendung kombinierter hormoneller Kontrazeptiva oder eine Hormonersatztherapie sowie

vererbte Gerinnungsstörungen. Die Patienten sollten während der Behandlung mit Upadacitinib in regelmäßigen Abständen erneut untersucht werden, um Veränderungen des VTE-Risikos festzustellen. Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer VTE sollten umgehend untersucht werden, und Upadacitinib sollte bei Patienten mit Verdacht auf VTE unabhängig von der Dosis abgesetzt werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen wie Anaphylaxie und Angioödem wurden bei Patienten, die Upadacitinib erhielten, berichtet. Wenn eine klinisch signifikante Überempfindlichkeitsreaktion auftritt, ist Upadacitinib abzusetzen und eine geeignete Therapie einzuleiten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8 der FI).

Hypoglykämie bei Patienten, die wegen Diabetes behandelt werden

Es liegen Berichte über Hypoglykämie nach Beginn der Gabe von JAK-Inhibitoren, einschließlich Upadacitinib, bei Patienten vor, die Medikamente gegen Diabetes erhielten. Falls eine Hypoglykämie auftritt, kann eine Dosisanpassung der Antidiabetika erforderlich sein.

Medikamentenrückstände im Stuhl

Bei Patienten, die Upadacitinib einnahmen, wurde über Arzneimittelrückstände im Stuhl oder über Stomaausgänge berichtet. In den meisten Berichten wurden anatomische (z. B. Ileostomie, Kolostomie, Darmresektion) oder funktionelle gastrointestinale Erkrankungen mit verkürzten gastrointestinalen Transitzeiten beschrieben. Patienten sollten angewiesen werden, ihren Arzt zu kontaktieren, wenn wiederholt Arzneimittelrückstände beobachtet werden. Die Patienten sollten klinisch überwacht werden und eine alternative Behandlung sollte in Betracht gezogen werden, wenn das therapeutische Ansprechen unzureichend ist.

Riesenzellarteriitis

Upadacitinib-Monotherapie sollte nicht zur Behandlung akuter Rezidive angewendet werden, da die Wirksamkeit in diesem Setting nicht untersucht wurde. Kortikosteroide sollen gemäß medizinischer Beurteilung und Behandlungsleitlinien gegeben werden.

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 oder Morbus Crohn, die starke CYP3A4-Inhibitoren anwenden, beträgt die empfohlene Anfangsdosis 30 mg einmal täglich 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 Ethinyl-estradiol, 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 müssen während der Behandlung und für 4 Wochen nach der letzten Dosis von Upadacitinib eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. 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 kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben, weil ein Schwindelgefühl und Drehschwindel bei der Behandlung mit RINVOQ auftreten kann (siehe Abschnitt 4.8 der FI).

Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der FI)

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