



IQWiG-Berichte – Nr. 1098

Upadacitinib (Psoriasis-Arthritis) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A21-15
Version: 1.0
Stand: 28.04.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Upadacitinib (Psoriasis-Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

01.02.2021

Interne Auftragsnummer

A21-15

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Christof Iking-Konert, Sektion Rheumatologie, III. Medizinische Klinik, UKE Hamburg, Hamburg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Michael Köhler
- Gertrud Egger
- Charlotte Hecker
- Thomas Kaiser
- Ulrike Lampert
- Matthias Maiworm
- Sonja Schiller
- Ulrike Seay

Schlagwörter: Upadacitinib, Arthritis Psoriatica, Nutzenbewertung, NCT03104400

Keywords: Upadacitinib, Arthritis – Psoriatic, Benefit Assessment, NCT03104400

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	9
2.3 Fragestellung 1: bDMARD-naive Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	11
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	11
2.3.1.1 Eingeschlossene Studien.....	12
2.3.1.2 Studiencharakteristika.....	12
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	18
2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	18
2.3.2.2 Verzerrungspotenzial	24
2.3.2.3 Ergebnisse	26
2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	32
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	33
2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	33
2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	36
2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	37
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	37
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	37
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	38
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	39
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	40
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	40

3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	40
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	40
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	40
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	43
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	43
3.2.1	Behandlungsdauer	44
3.2.2	Verbrauch	44
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	45
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	45
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	46
3.2.6	Versorgungsanteile	47
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	48
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	48
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	48
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	49
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	50
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	54
5	Literatur	63
Anhang A	Ergebnisse zu Nebenwirkungen	66
Anhang B	Ergänzende Darstellung des Endpunkts HAQ-DI	71
Anhang C	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)	72

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Upadacitinib	3
Tabelle 3: Upadacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	8
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Upadacitinib	9
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib vs. Adalimumab	12
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib vs. Adalimumab	13
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib vs. Adalimumab	14
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib vs. Adalimumab	16
Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib vs. Adalimumab	18
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib vs. Adalimumab	21
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib vs. Adalimumab	25
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib vs. Adalimumab	27
Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib vs. Adalimumab	29
Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Upadacitinib vs. Adalimumab	34
Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Upadacitinib im Vergleich zu Adalimumab	36
Tabelle 16: Upadacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	39
Tabelle 17: Upadacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	48
Tabelle 18: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	49
Tabelle 19: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	50
Tabelle 20: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib vs. Adalimumab	67
Tabelle 21: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib vs. Adalimumab	68
Tabelle 22: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib vs. Adalimumab	69
Tabelle 23: Ergebnisse zum Endpunkt körperlicher Funktionsstatus (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib vs. Adalimumab	71

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung).....	41

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACR	American College of Rheumatology
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BSA	Body Surface Area
bDMARD	Biologic Disease modifying antirheumatic Drug (biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum)
csDMARD	Conventional synthetic Disease modifying antirheumatic Drug (konventionelles synthetisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum)
DMARD	Disease modifying antirheumatic Drug (krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum)
EQ-5D	EuroQoL – 5 Dimensions
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire – Disability Index
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LDI	Leeds Dactylitis Index
LEI	Leeds Enthesitis Index
MDA	Minimal Disease Activity (minimale Krankheitsaktivität)
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MTX	Methotrexat
NRS	Numerical Rating Scale
NSAR	nicht steroidales Antirheumatikum
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PtGADA	Patient's Global Assessment of Disease Activity (patientenberichtete globale Krankheitsaktivität)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SAPS	Self-Assessment of Psoriasis Symptoms
SAPS-CT	SAPS-Clinical Trial
SAPS-RW	SAPS-Real World
SF-36	Short Form 36
SGB	Sozialgesetzbuch
SJC66	Swollen Joint Count 66

SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SPARCC	Spondyloarthritis Research Consortium of Canada
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TJC68	Tender Joint Count 68
TNF	Tumornekrosefaktor
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	Visual analogue Scale (visuelle Analogskala)

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Upadacitinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.02.2021 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Upadacitinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.02.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Upadacitinib, allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX), im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, wenn das Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzureichend gewesen ist.

Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie unterscheidet sich je nach Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten. Die sich daraus ergebenden Fragestellungen sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Upadacitinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben ^b	ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein IL17-Inhibitor (Ixekizumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben.	der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
b. Bei der für Fragestellung 1 betrachteten Patientenpopulation handelt es sich um bDMARD-naïve Patientinnen und Patienten

bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; DMARD: krankheitsmodifizierende antirheumatische Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IL17: Interleukin-17;
pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNF: Tumornekrosefaktor

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in beiden Fragestellungen. Für Fragestellung 1 wählt der pU aus den benannten Optionen nicht explizit einen Wirkstoff

aus, schließt jedoch eine Studie ein, in der Upadacitinib mit Adalimumab verglichen wird. Für Fragestellung 2 wählt der pU keinen Wirkstoff aus den benannten Optionen aus und schließt auch keine Studien ein.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Ergebnisse

Fragestellung 1: bDMARD-naive Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Studienpool und Studiencharakteristika

Zur Bewertung des Zusatznutzens wird die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) SELECT-PsA 1 eingeschlossen. In dieser Studie wird Upadacitinib mit Adalimumab, jeweils allein oder in Kombination mit MTX, verglichen.

Die Studienpopulation umfasst erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver moderater bis schwerer Psoriasis-Arthritis, die auf eine Vorbehandlung mit mindestens 1 konventionellen synthetischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (csDMARD) von mindestens 12 Wochen unzureichend angesprochen hatten. Die Patientinnen und Patienten mussten ≥ 3 geschwollene und ≥ 3 druckschmerzempfindliche Gelenke, eine aktive Plaque-Psoriasis (oder eine dokumentierte Vorgeschichte derselben) und einen Wert des hoch sensitiven C-reaktiven Proteins über der oberen Normgrenze oder ≥ 1 im Röntgenbild sichtbaren Knochenerosion zeigen.

Der pU wertet Ergebnisse einer Teilpopulation aus, die ausschließlich Patientinnen und Patienten umfasst, die Upadacitinib oder Adalimumab als Monotherapie oder gemeinsam mit MTX erhalten haben. Im Upadacitinibarm verbleiben damit 355 Patientinnen und Patienten, im Adalimumabarm 352. Alle weiteren Angaben in der vorliegenden Bewertung beziehen sich auf diese relevante Teilpopulation. Die Behandlung mit Upadacitinib und Adalimumab erfolgte gemäß den Fachinformationen. Neben MTX konnte auch eine Begleitbehandlung u. a. mit nicht steroidal Antirheumatika (NSARs) und oralen Kortikosteroiden erfolgen.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie als niedrig eingestuft.

Für die Ergebnisse der Endpunkte patientenberichtete globale Krankheitsaktivität, Morgensteifigkeit, Schmerzen, Gesundheitszustand und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs) wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet. Für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtmortalität, minimale Krankheitsaktivität (MDA), Anzahl geschwollener und druckschmerzempfindlicher Gelenke, Enthesitis sowie alle Endpunkte zu Nebenwirkungen außer Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt.

Ergebnisse

Gesamtmortalität

In der Studie SELECT-PsA 1 verstarben keine Patientinnen oder Patienten. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Minimale Krankheitsaktivität (MDA)

Für den Endpunkt MDA zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib. Dieser Effekt wird bezüglich der statistischen Signifikanz nur in einer der 3 durchgeführten Sensitivitätsanalysen unter Verwendung alternativer Ersetzungsstrategien bestätigt (NRI mit Varianzkorrektur). Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib im Vergleich zu Adalimumab.

Druckschmerzempfindliche Gelenke (TJC68 ≤ 1), Geschwollene Gelenke (SJC66 ≤ 1), Enthesitis (SPARCC Enthesitis Index = 0), Schmerzen (Pain NRS)

Für die Endpunkte Tender Joint Count 68 (TJC68), Swollen Joint Count 66 (SJC66) Enthesitis (SPARCC Enthesitis Index = 0) und Schmerzen (Pain NRS) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morgensteifigkeit (Schwere und Dauer)

Zum Symptom Morgensteifigkeit wurden Daten zur Schwere und zur Dauer erhoben. Für beide Endpunkte zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib. Die Relevanz der Ergebnisse wurde jeweils mittels Hedges' g überprüft. Die 95 %-Konfidenzintervalle schließen jeweils die Irrelevanzschwelle von $-0,20$ ein. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Es ergibt sich somit jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (PtGADA), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für die Endpunkte PtGADA und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib. Die Relevanz dieser Ergebnisse wurde mittels Hedges' g überprüft. Das 95 %-Konfidenzintervall schließt jeweils die Irrelevanzschwelle von $-0,20$ ein. Damit lässt sich für beide Endpunkte nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Es ergibt sich somit jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Weitere Morbiditätsendpunkte

Für die Endpunkte Daktylitis, Fatigue, ankylosierende Spondylitis, Hautsymptomatik und körperlicher Funktionsstatus liegen jeweils keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich

jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesamtraten SUEs und Abbrüche wegen UEs

Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Upadacitinib im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UE)

Für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UE) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Upadacitinib im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Für diese Fragestellung wurde keine relevante Studie identifiziert. Der pU legt Ergebnisse einer placebokontrollierten RCT (SELECT-PsA 2) vor, zieht diese aber nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran.

Da in der Studie SELECT-PsA 2 Upadacitinib nicht mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen wurde, ist sie für die Bewertung des Zusatznutzens nicht relevant. Somit liegen keine relevanten Daten für Fragestellung 2 der Nutzenbewertung vor.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Upadacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Fragestellung 1: bDMARD-naïve Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

In der Studie SELECT-PsA 1 zeigte sich lediglich für den Endpunkt MDA ein positiver Effekt zum Vorteil von Upadacitinib.

Im Dossier des pU liegen für mehrere in der Indikation Psoriasis-Arthritis patientenrelevante Endpunkte keine verwertbaren Daten vor. Dies betrifft Endpunkte zur Morbidität (Daktylitis, axiale Beteiligung, Hautsymptomatik, körperlicher Funktionsstatus), insbesondere aber auch zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Anders als für die Kategorie der Morbidität liegen hier keinerlei verwertbare Analysen vor.

Zusammenfassend ergibt sich für erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber Adalimumab.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Der pU hat keine Daten vorgelegt, die für die Ableitung eines Zusatznutzens bei Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, geeignet sind. Ein Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

Zusammenfassung

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Upadacitinib.

Tabelle 3: Upadacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben ^b	ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein IL17-Inhibitor (Ixekizumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben.	der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Bei der für Fragestellung 1 betrachteten Patientenpopulation handelt es sich um bDMARD-naïve Patientinnen und Patienten</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNF: Tumornekrosefaktor</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Upadacitinib, allein oder in Kombination mit Methotrexat, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, wenn das Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzureichend gewesen ist.

Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie unterscheidet sich je nach Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten. Die sich daraus ergebenden Fragestellungen sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Upadacitinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben ^b	ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein IL17-Inhibitor (Ixekizumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben.	der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Bei der für Fragestellung 1 betrachteten Patientenpopulation handelt es sich um bDMARD-naive Patientinnen und Patienten</p> <p>bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; DMARD: krankheitsmodifizierende antirheumatische Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IL17: Interleukin-17; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNF: Tumornekrosefaktor</p>		

In der vorliegenden Bewertung werden die folgenden Bezeichnungen für die Patientenpopulationen der beiden Fragestellungen verwendet:

- Fragestellung 1: biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (bDMARD)-naive Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in beiden Fragestellungen. Für Fragestellung 1 wählt der pU aus den benannten Optionen nicht explizit einen Wirkstoff aus, schließt jedoch eine Studie ein, in der Upadacitinib mit Adalimumab verglichen wird. Für Fragestellung 2 wählt der pU keinen Wirkstoff aus den benannten Optionen aus und schließt auch keine Studien ein.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Fragestellung 1: bDMARD-naive Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Upadacitinib (Stand zum 01.12.2020)
- bibliografische Recherche zu Upadacitinib (letzte Suche am 01.12.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Upadacitinib (letzte Suche am 01.12.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Upadacitinib (letzte Suche am 01.12.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Upadacitinib (letzte Suche am 03.02.2021)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib vs. Adalimumab

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
M15-572 (SELECT-PsA 1 ^d)	ja	ja	nein	nein	ja [3,4]	ja [5]
<p>a. Studie, für die der pU Sponsor war. b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse. c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbaren Quellen d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Der pU schließt die Studie SELECT-PsA 1 ebenfalls in seine Nutzenbewertung ein.

2.3.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib vs. Adalimumab

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
SELECT-PsA 1	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit aktiver Psoriasis-Arthritis ^b und unzureichendem Ansprechen auf ein nicht biologisches DMARD	Upadacitinib 15 mg (N = 430) Upadacitinib 30 mg (N = 423) ^c Adalimumab (N = 429) Placebo 15 mg (N = 211) ^c Placebo 30 mg (N = 212) ^c jeweils als Monotherapie oder in Kombination mit bis 1 oder 2 DMARDs Davon relevante Teilpopulation: Upadacitinib 15 mg (n = 355) Adalimumab (n = 352) jeweils als Monotherapie oder in Kombination mit MTX	Screening: 56 Tage Behandlung: 56 Wochen verblindet (Periode 1), danach weitere 3 Jahre unverblindet (Periode 2) Nachbeobachtung: bei vorzeitigem Behandlungsabbruch Abbruch 40 Tage (Upadacitinib) bzw. 70 Tage (Adalimumab) für UEs ^d Datenschnitte: 13.12.2019: Woche 24 24.07.2020: Woche 56	281 Zentren in Argentinien, Australien, Belarus, Belgien, Bosnien und Herzegowina, Brasilien, Bulgarien, Chile, China, Deutschland, Estland, Griechenland, Hongkong, Irland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Kolumbien, Kroatien, Lettland, Litauen, Malaysia, Mexiko, Niederlande, Neuseeland, Polen, Portugal, Puerto Rico, Russische Föderation, Schweiz, Serbien, Singapur, Slowakei, Slowenien, Südafrika, Südkorea, Spanien, Taiwan, Türkei, Tschechische Republik, Ungarn, Ukraine, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten 04/2017 – laufend	primär: Ansprechen (ACR20) zu Woche 12 sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Psoriasis Arthritis definiert gemäß CASPAR-Kriterien; Symptome seit mindestens 6 Monaten; zusätzlich sollten bei den Patientinnen und Patienten ≥ 3 geschwollene und ≥ 3 druckschmerzempfindliche Gelenke sowie ein hsCRP $>$ ULN oder ≥ 1 Knochenerosion sowie aktive oder dokumentierte Vorgeschichte einer Plaque Psoriasis vorliegen.</p> <p>c. Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>d. Den Angaben in Modul 4 B ist nicht eindeutig zu entnehmen, ob für sämtliche weitere Endpunkte ebenfalls Nachbeobachtungen stattgefunden haben.</p> <p>ACR20: Verbesserung der American-College-of-Rheumatology-Kriterien um 20 %; CASPAR: Classification Criteria for the Diagnosis of Psoriatic Arthritis; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; hsCRP: hoch sensitives C-reaktives Protein; n: relevante Teilpopulation; MTX: Methotrexat; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: obere Normgrenze</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib vs. Adalimumab

Studie	Intervention	Vergleich
SELECT-PsA 1	Upadacitinib, 15 mg einmal täglich, oral + Placebo alle 2 Wochen, s.c.	Adalimumab, 40 mg, alle 2 Wochen, s.c. + Placebo, einmal täglich, oral
als Monotherapie oder in Kombination mit MTX		als Monotherapie oder in Kombination mit MTX
Erlaubte Vorbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ unzureichendes Ansprechen auf ≥ 1 nicht biologischen DMARD nach ≥ 12 Wochen Behandlung 		
Nicht erlaubte Vorbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ jegliche biologische Immunmodulatoren ▪ jegliche JAK-Inhibitoren (z. B. Ruxolitinib, Tofacitinib, Filgotinib) 		
Erlaubte Begleitbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≤ 2 nicht biologische DMARDs (Methotrexat, Sulfasalazin, Leflunomid, Apremilast, Hydroxychloroquine, Bucillamin, Igaratimod oder Kombination von Methotrexat und Leflunomid) für ≥ 12 Wochen vor Baseline und ≥ 4 Wochen in stabiler Dosierung^a ▪ NSARs, Acetaminophen/Paracetamol, schwache Opiate, orale oder inhalatorische Kortikosteroide in stabiler Dosierung ≥ 1 Woche vor Baseline ▪ Tramadol oder Kombination aus Acetaminophen und Codeine oder Hydrocone 		
Nicht erlaubte Begleitbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Opiate für ≥ 1 Woche vor erster Studienmedikation ▪ traditionelle chinesische Medizin für ≥ 4 Wochen vor 1. Studienmedikation ▪ orale Retinoide ≤ 4 Wochen nach Baseline ▪ Fumarate ≤ 1 Woche nach Baseline ▪ Psoralen und UV A ≤ 4 Wochen nach Baseline ▪ UVA- oder UVB-Lasertherapie ≤ 2 Wochen nach Baseline ▪ alle topischen Psoriasis-Behandlungen außer milden Weichmachern, schwachen Kortikosteroiden oder Anti-Juckreiz-Behandlungen ▪ systemische starke CYP3A-Inhibitoren oder -Induktoren ▪ Lebendimpfstoffe ≤ 4 Wochen vor Baseline oder Lebendimpfung bis ≥ 4 Wochen nach letzter oraler Einnahme bzw. ≥ 70 Tage nach letzter subkutaner Verabreichung der Studienmedikation 		
<p>a. Methotrexat: ≤ 25 mg/Woche, Sulfasalazin: ≤ 3000 mg/Woche; Leflunomid: ≤ 20 mg/Tag; Apremilast: ≤ 60 mg/Tag; Hydroxychloroquine: ≤ 40 mg/Tag; Bucillamin: ≤ 300 mg/Tag; Igaratimod: ≤ 50 mg/Tag</p> <p>CYP3A: Cytochrom 450 3A; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; JAK: Januskinase; MTX: Methotrexat; NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s.c.: subkutan</p>		

In der Studie RCT SELECT-PsA 1 werden 2 Dosierungen von Upadacitinib (15 mg und 30 mg, jeweils einmal täglich), Adalimumab und Placebo verglichen. Die insgesamt 1705 Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 2:2:2:1:1 auf 2 Upadacitinibarme, 1 Adalimumabarm und 2 Placeboarme randomisiert. Der Arm mit 30 mg Upadacitinib und die beiden Placeboarme sind für die Bewertung nicht relevant und werden im Folgenden nicht weiter betrachtet.

Die Studienpopulation umfasst erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver moderater bis schwerer Psoriasis-Arthritis, die auf eine Vorbehandlung mit mindestens 1 konventionellen synthetischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (csDMARD) von mindestens 12 Wochen unzureichend angesprochen hatten. Die Patientinnen und Patienten mussten ≥ 3 geschwollene und ≥ 3 druckschmerzempfindliche Gelenke, eine aktive Plaque-Psoriasis (oder eine dokumentierte Vorgeschichte derselben) und einen Wert des hoch sensitiven C-reaktiven Proteins über der oberen Normgrenze oder ≥ 1 im Röntgenbild sichtbare Knochenerosion zeigen.

Die Patientinnen und Patienten konnten begleitend zur Studienmedikation bis zu 2 weitere nicht biologische DMARDs erhalten. Upadacitinib ist jedoch lediglich als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) zugelassen [6]. Der pU definiert daher eine Teilpopulation (im Dossier als Label-Population bezeichnet), die ausschließlich Patientinnen und Patienten umfasst, die Upadacitinib bzw. Adalimumab als Monotherapie oder gemeinsam mit MTX erhalten haben. Dieses Vorgehen ist sachgerecht. Im Upadacitinibarm verbleiben damit 355 Patientinnen und Patienten, im Adalimumabarm 352. Alle weiteren Angaben in der vorliegenden Bewertung beziehen sich auf diese relevante Teilpopulation.

Die Behandlung mit Upadacitinib und Adalimumab erfolgte gemäß den Fachinformationen [6,7]. Neben MTX konnte auch eine Begleitbehandlung u. a. mit nicht steroidalen Antirheumatika (NSARs) und oralen Kortikosteroiden erfolgen. Bei Patientinnen und Patienten, die zu Woche 16 der Behandlung kein Ansprechen auf die Therapie zeigten, konnte zu diesem Zeitpunkt eine Anpassung der Begleittherapie erfolgen. Darunter ist eine Initiierung oder Anpassung der MTX-Behandlung, NSARs, Schmerzmitteln oder oralen Kortikosteroiden zu verstehen. Eine Injektion von Kortikosteroiden in ein peripheres Gelenk, einen Triggerpunkt, einen Tenderpunkt, eine Bursa oder eine Entese war ebenfalls möglich. Darüber hinausgehende Informationen zu Therapieanpassungen liegen in Modul 4A des Dossiers nicht vor. Der pU legt Ergebnisse des aktuellsten Datenschnitts vor, der erfolgte, nachdem alle Patientinnen und Patienten mindestens 56 Wochen behandelt wurden. Primärer Endpunkt der Studie war das Ansprechen gemäß Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) mit Verbesserung um mindestens 20 % zu Woche 12 (ACR20).

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib vs. Adalimumab (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Upadacitinib N ^a = 355	Adalimumab N ^a = 352
SELECT-PsA 1		
Alter [Jahre], MW (SD)	51 (12)	51 (12)
Geschlecht [w / m], %	56 / 44	51 / 49
Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke (TJC68), MW (SD)	20,4 (14,5)	19,9 (13,8)
Anzahl geschwollener Gelenke (SJC66), MW (SD)	11,8 (9,5)	11,6 (9,0)
Daktylitis (LDI > 0), n (%)	113 (31,8)	99 (28,1)
Enthesitis (LEI > 0), n (%)	221 (62,3)	215 (61,1)
Psoriatische Spondylitis, n (%)	113 (31,8)	102 (29,0)
Morgensteifigkeit gesamt 0-10, MW (SD)	5,6 (2,6)	5,2 (2,6)
PASI, MW (SD)	10,3 (10,3) ^b	9,9 (8,9) ^b
Schmerz (Pain NRS), MW (SD)	6,2 (2,1)	6,0 (2,1)
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI), MW (SD)	1,2 (0,6)	1,1 (0,6)
patientenberichtete Krankheitsaktivität (PtGADA), MW (SD)	6,6 (2,0)	6,4 (2,0)
Zeit seit der PsA-Diagnose [Jahre], Median [Q1; Q3]	3,4 [1,1; 7,8]	3,4 [1,1; 7,4]
Abstammung, n (%)		
weiß	325 (91,5)	313 (88,9)
schwarz oder afroamerikanisch	1 (0,3)	2 (0,6)
indianisch/Ureinwohner Alaskas	0	2 (0,6)
hawaiianisch/pazifisch	0	1 (0,3)
asiatisch	24 (6,8)	29 (8,2)
verschiedene	5 (1,4)	5 (1,4)
Geografische Region, n (%)		
Nordamerika	61 (17,2)	63 (17,9)
Westeuropa oder Ozeanien	44 (12,4)	34 (9,7)
Osteuropa	178 (50,1)	162 (46,0)
Lateinamerika	39 (11,0)	52 (14,8)
Asien	20 (5,6)	26 (7,4)
andere	13 (3,7)	15 (4,3)
Anzahl vorangegangener csDMARD-Therapien, n (%)		
0	1 (0,3)	2 (0,6)
1	260 (73,2)	265 (75,3)
2	68 (19,2)	69 (19,6)
≥ 3	26 (7,3)	16 (4,5)
aktuelle csDMARD-Therapie, n (%)		
ja	279 (78,6)	269 (76,4)
nein	76 (21,4)	83 (23,6)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib vs. Adalimumab (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Upadacitinib N ^a = 355	Adalimumab N ^a = 352
NSAR zu Baseline, n (%)		
ja	214 (60,3)	224 (63,6)
nein	141 (39,7)	128 (36,4)
Kortikosteroide zu Baseline, n (%)		
ja	59 (16,6)	61 (17,3)
nein	296 (83,4)	291 (82,7)
Anpassung der Hintergrundtherapie zu Woche 16, n (%)	27 (7,6)	36 (10,2)
Therapieabbruch bis Woche 56, n (%)	50 (14,1)	61 (17,3)
Studienabbruch bis Woche 56, n (%)	37 (10,4)	47 (13,4)
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant b. Bezogen auf Patientinnen und Patienten mit einem BSA > 3 %; 183 (51,5 %) im Interventionsarm und 181 (51,4 %) im Kontrollarm BSA: Body Surface Area; csDMARD: konventionelles synthetisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NRS: Numerical Rating Scale; NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PsA: Psoriasis-Arthritis; PtGADA: Patient's Global Assessment of Disease Activity; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SJC; Swollen Joint Count; TJC: Tender Joint Count; w: weiblich		

Zwischen den Armen der Studie SELECT-PsA 1 traten keine größeren Abweichungen auf.

Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 51 Jahre alt bei nahezu ausgeglichener Geschlechterverteilung. Etwa 90 % waren weiß, wobei die Patientinnen und Patienten zu knapp 50 % aus Osteuropa stammten, ansonsten vor allem aus Nordamerika (etwa 18 %), Westeuropa/Ozeanien (etwa 11 %) und Lateinamerika (etwa 13 %).

Die Patientinnen und Patienten wiesen im Mittel 20 druckschmerzempfindliche und 12 geschwollene Gelenke auf. Eine Daktylitis lag bei 30 %, eine Enthesitis bei etwas mehr als 60 % und eine Spondylitis bei 30 % vor. Wenn Morgensteifigkeit auftrat, stellte sie sich im Schnitt als mittelschwer dar. Die Diagnose der Psoriasis-Arthritis lag im Median 3,4 Jahre zurück.

Bis auf einzelne Ausnahmen waren alle Patientinnen und Patienten mit wenigstens 1 csDMARD vorbehandelt, davon etwa 3 Viertel mit genau einem Präparat. Etwa ebenso viele wurden zu Studienbeginn mit einem csDMARD weiterbehandelt, gemäß Definition der relevanten Teilpopulation mit MTX. Eine Begleitbehandlung mit NSARs erfolgte zu Studienbeginn bei etwas mehr als 60 % der Teilnehmerinnen und Teilnehmer. Eine Therapie mit Kortikosteroiden wurde dagegen bei weniger als 20 % durchgeführt. Eine Anpassung der

antirheumatischen Hintergrundtherapie aufgrund Nichtansprechens der Studienmedikation zu Woche 16 erfolgte bei 7,6 % der Patientinnen und Patienten im der Upadacitinibarm und bei 10,2 % im Adalimumabarm.

Etwa 16 % der Patientinnen und Patienten beendeten die Einnahme der Studienmedikation vorzeitig, etwa 12 % die Teilnahme an der Studie.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass die Studie SELECT-PsA 1 weltweit durchgeführt wurde und die Studienpopulation zu 90,2 % aus weißen Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern bestand. Der pU geht aufgrund der Strukturgleichheit der Studienpopulation und der Zulassungspopulation davon aus, dass die in der Studie beobachteten Effekte auch unter Alltagsbedingungen auftreten und auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Effektmodifikationen durch den Faktor Region seien in der Studie nicht aufgetreten. Es gebe keine Hinweise, die einer Übertragbarkeit widersprechen würden. Zudem habe die EMA die externe Validität der Zulassungsstudien im Hinblick auf die Vergleichbarkeit der europäischen und nicht europäischen Patientinnen und Patienten bestätigt. Weitere Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext macht der pU nicht.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 9 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib vs. Adalimumab

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
SELECT-PsA 1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - minimale Krankheitsaktivität (MDA)
 - Anzahl geschwollener Gelenke, erhoben über Swollen Joint Count 66 (SJC66)
 - Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke, erhoben über Tender Joint Count 68 (TJC68)
 - Enthesitis, erhoben über Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) Enthesitis Index
 - Daktylitis, erhoben über Leeds Dactylitis Index (LDI)
 - Hautsymptomatik, erhoben über Psoriasis Area and Severity Index (PASI)
 - Hautsymptomatik, erhoben über Self Assessment of Psoriasis Symptoms (SAPS)
 - axiale Beteiligung, erhoben über Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)
 - körperlicher Funktionsstatus, erhoben über Health Assessment Questionnaire – Disability Index (HAQ-DI)
 - Morgensteifigkeit (Schwere und Dauer)
 - Schmerz, erhoben über Pain Numerical Rating Scale (Pain NRS)
 - Fatigue, erhoben über den Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue
 - patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (PtGADA)
 - Gesundheitszustand, erhoben über EuroQoL – 5 Dimensions, visuelle Analogskala (EQ-5D VAS)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Short Form 36 (SF-36)
- Nebenwirkungen
 - unerwünschte Ereignisse (UEs), ergänzend dargestellt
 - schwerwiegende UEs (SUEs)
 - Abbruch aufgrund von UEs
 - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Systemorganklasse [SOC], UE)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib vs. Adalimumab

Studie	Endpunkte																					
SELECT-PsA 1	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^a	nein ^a	nein ^a	nein ^a	ja	ja	nein ^a	ja	ja	nein ^a	ja	ja	nein ^a	ja	ja	ja	nein ^b
	Gesamtmortalität	Minimale Krankheitsaktivität (MDA)	Anzahl geschwollener Gelenke (SJC66)	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke (TJC68)	Enthesitis (SPARCC Enthesitis Index)	Daktylitis (LDI)	Hautsymptomatik (PASI, SAPS)	Axiale Beteiligung (BASDAI)	Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	Morgensteifigkeit (Schwere und Dauer)	Schmerz (Pain NRS)	Fatigue (FACIT-Fatigue)	Patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (PtGADA)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UE)	Weitere spezifische UEs			
a.	keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.3.2.1																					
b.	Es wurden keine weiteren spezifischen UEs identifiziert.																					
	BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; EQ-5D: EuroQoL – 5 Dimensions; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; LDI: Leeds Daktylitis Index; LEI: Leeds Enthesitis Index; MDA: Minimale Krankheitsaktivität; NRS: Numerical Rating Scale; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PtGADA: Patient's Global Assessment of Disease Activity; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SAPS: Self-Assessment of Psoriasis Symptoms; SF-36: Short Form 36; SJC: Swollen Joint Count; SOC: Systemorganklasse; SPARCC: Spondyloarthritis Research Consortium of Canada; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TJC: Tender Joint Count; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala																					

Nicht für alle der in Tabelle 10 aufgeführten Endpunkte liegen im Dossier des pU verwertbare Daten vor. Zudem schließt der pU weitere Endpunkte ein, die nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden. Dies wird nachfolgend erläutert.

Analysen auf Grundlage einer eingeschränkten Studienpopulation

Für folgende Endpunkte bezieht der pU nur Patientinnen und Patienten ein, die zu Studienbeginn eine Krankheitsaktivität bezogen auf das verwendete Instrument aufwiesen:

- SPARCC Enthesitis Index: nur Patientinnen und Patienten mit SPARCC > 0 zu Baseline
- LDI: nur Patientinnen und Patienten mit LDI > 0 zu Baseline
- PASI: nur Patientinnen und Patienten mit Psoriasis auf ≥ 3 % der Körperoberfläche zu Baseline
- BASDAI: nur Patientinnen und Patienten mit Spondylitis zu Baseline

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Grundsätzlich besteht auch für Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn z. B. keine Enthesitis oder nur eine geringe Hautsymptomatik aufweisen, ein Risiko, diese Symptome im weiteren Krankheitsverlauf auszubilden. Somit steht die gesamte Studien- bzw. relevante Teilpopulation für diese Endpunkte unter Risiko. Durch die gewählte Operationalisierung des pU ist es ggf. nicht möglich, Aussagen für die gesamte Zielpopulation abzuleiten. Es ist folglich erforderlich, in die Auswertung dieser Endpunkte die relevante Teilpopulation einzuschließen. Unter Umständen kann eine Analyse auf Basis einer eingeschränkten Population aber dennoch geeignet sein um eine Aussage für die gesamte Zielpopulation zu treffen, wenn ihr Anteil an der Zielpopulation hoch genug ist. Dies trifft in der vorliegenden Bewertung auf den Endpunkt SPARCC Enthesitis Index zu, da hier > 70 % der relevanten Teilpopulation in die Analyse eingehen. Bei den anderen genannten Endpunkten ist dies nicht der Fall. So fehlen für den Endpunkt LDI 70 % der relevanten Teilpopulation in der Auswertung, für den Endpunkt PASI 48,5 % und für den Endpunkt BASDAI 69,6 %. Die Auswertungen zu diesen Endpunkten sind daher nicht verwertbar.

Der pU legt in Modul 4 A Auswertungen für den in früheren Bewertungen [8,9] herangezogenen Endpunkt Leeds Enthesitis Index (LEI) vor. Für diesen gilt ebenfalls, dass nur Auswertungen auf Basis einer eingeschränkten Studienpopulation vorliegen (38 % der relevanten Teilpopulation fehlen in der Auswertung) und daher nicht verwertbar sind.

Die Instrumente TJC68, SJC66, PASI, PtGADA, HAQ-DI und LEI sind auch die Grundlage für die Erfassung der minimalen Krankheitsaktivität (MDA). Für die Einstufung als MDA-Responder müssen 5 der folgenden 7 Kriterien erfüllt sein: SJC68 ≤ 1 ; TJC66 ≤ 1 ; PASI-Score ≤ 1 oder Body Surface Area (BSA) ≤ 3 %; patientenberichtete Schmerzbeurteilung $\leq 1,5$; PtGADA ≤ 2 ; HAQ-DI $\leq 0,5$; LEI ≤ 1 . Es wird davon ausgegangen, dass in diesem Fall jeweils die vollständige Population in die Auswertung herangezogen wurde, da der pU in Modul 4 A keine Angaben dazu macht, dass für den Endpunkt MDA nur eine eingeschränkte Patientenpopulation einging.

Endpunkte mit ungeeigneten Responsekriterien

Der pU führt für eine Reihe patientenberichteter Endpunkte Responderanalysen durch. Die angelegten Responsekriterien sind jedoch nicht für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet. Dies betrifft die Endpunkte:

- HAQ-DI: Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des HAQ-DI um $\geq 0,35$ Punkte zu Woche 56 (auf einer Skala von 0 bis 3 Punkten)
- FACIT-Fatigue: Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des FACIT-Fatigue Gesamtscores um ≥ 4 Punkte zu Woche 56 (auf einer Skala von 0 bis 52 Punkten)
- SF-36: Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 Physical Component Score (PCS) bzw. Mental Component Score (MCS) um jeweils ≥ 5 Punkte zu Woche 56 (normierte Skala mit einem Minimum von ca. 7 [PCS] bzw. 6 [MCS] und einem Maximum von jeweils ca. 70; zur Erläuterung siehe [10])

Die Auswertungen des pU werden für die Dossierbewertung nicht herangezogen. Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [11,12] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite), was bei den genannten Responsekriterien nicht der Fall ist.

Die vom pU vorgelegten Responderanalysen zum HAQ-DI sind in Anhang B ergänzend dargestellt.

Nicht validierte Auswertungen zu patientenberichtetem Endpunkt

- Self Assessment of Psoriasis Symptoms (SAPS)

Der SAPS ist ein Messinstrument zur Beurteilung der Psoriasis und existiert in 2 validierten Versionen: SAPS-Clinical Trial (SAPS-CT) und SAPS-Real World (SAPS-RW).

Der SAPS-CT enthält 9 Items, die die Symptome der letzten 24 Stunden abfragen, wobei die Patientinnen und Patienten jeweils die schwersten Symptome angeben sollen. Der SAPS-RW enthält 6 Items, die sich auf die letzten 7 Tage beziehen und die durchschnittliche Schwere der Symptome abfragen. Die Items werden mit numerischen Rating-Skalen von 0 (keine Symptome) bis 10 (starke Symptome) beantwortet. Der Gesamtscore (TSS: Total Symptom Score) wird jeweils unter Ausschluss des Items zum Gelenkschmerz durch Addition der Item-Scores und Berechnung des Mittelwerts gebildet. Daraus ergibt sich für beide Instrumente eine Skalenspannweite von 0 bis 10. Das Item zum Gelenkschmerz wird separat ausgewertet. Höhere Werte stehen für stärkere Symptome [13].

In der vom pU vorgelegten Studie SELECT-PsA 1 wurde eine Vorläuferversion des SAPS mit 11 Items eingesetzt, wobei eine Recallzeit von 24 Stunden zugrunde gelegt wurde, aber nicht

angegeben wird, ob die schlimmsten Symptome oder die durchschnittliche Schwere der Symptome abgefragt wurden. Der pU legt in Modul 4 A einen Summenscore aller 11 Items vor. Aus den vom pU vorgelegten Quellen geht nicht hervor, dass diese Vorversion des SAPS validiert ist. Zudem ist kein Auswertungsalgorithmus für die Vorversion beschrieben. Daher kann die vom pU vorgelegte Auswertung des SAPS nicht herangezogen werden.

Der Validierungspublikation [13] ist allerdings zu entnehmen, dass die Items aus der Vorversion für die finalen Instrumente SAPS-CT bzw. SAPS-RW nicht mehr modifiziert wurden. Erforderlich ist eine Auswertung des SAPS-CT oder SAPS-RW unter Berücksichtigung der Recallzeit wie in der Validierungspublikation beschrieben.

2.3.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib vs. Adalimumab

Studie	Endpunkte																			
	Studienebene	Gesamtmortalität	Minimale Krankheitsaktivität (MDA)	Anzahl geschwollener Gelenke (SJC66)	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke (TJC68)	Enthesitis (SPARCC Enthesitis Index)	Daktylitis (LDI)	Hautsymptomatik (PASI)	Axiale Beteiligung (BASDAI)	Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	Morgensteifigkeit (Schwere und Dauer)	Schmerz (Pain NRS)	Fatigue (FACIT-Fatigue)	Patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (PtGADA)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UE)	Weitere spezifische UEs
SELECT-PsA 1	N	H ^a	H ^b	H ^b	H ^b	H ^{b, d}	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	N	N	- ^c	N	N	- ^c	H ^a	N	H ^a	- ^c
<p>a. potenziell unterschiedlich lange Nachbeobachtungszeiten zwischen den Therapiearmen (Upadacitinib-Arm: 30 Tage; Adalimumab-Arm: 70 Tage)</p> <p>b. hoher Anteil an Patientinnen und Patienten, die aufgrund fehlender Werte als Non-Responder gewertet wurden (in beiden Therapiearmen jeweils > 10 %)</p> <p>c. keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.3.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>d. hoher Anteil an Patientinnen und Patienten (> 10 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden</p> <p>e. Es wurden keine weiteren spezifischen UEs identifiziert.</p> <p>BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; EQ-5D: EuroQoL – 5 Dimensions; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; H: hoch; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; LDI: Leeds Daktylitis Index; LEI: Leeds Enthesitis Index; MDA: minimale Krankheitsaktivität; N: niedrig; NRS: Numerical Rating Scale; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PtGADA: Patient’s Global Assessment of Disease Activity; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SAPS: Self-Assessment of Psoriasis Symptoms; SF-36: Short Form 36; SJC: Swollen Joint Count; SOC: Systemorganklasse; SPARCC: Spondyloarthritis Research Consortium of Canada; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TJC: Tender Joint Count; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>																				

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse in der Studie SELECT-PsA 1 ist je nach Endpunkt unterschiedlich. Für die Endpunkte patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (PtGADA), Morgensteifigkeit, Schmerz, Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse als niedrig bewertet. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der hier jeweils ein hohes Verzerrungspotenzial annimmt.

Für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtmortalität (erhoben über die UE-Auswertung), MDA, Anzahl geschwollener (SJC66) und druckschmerzempfindlicher Gelenke (TJC68), Enthesitis (SPARCC) sowie Endpunkte zu Nebenwirkungen (außer Abbruch wegen UEs) wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt. Für alle UEs, unter denen auch die Gesamtmortalität erhoben wurde, lagen potenziell unterschiedlich lange Nachbeobachtungszeiten zwischen den Therapiearmen vor, nämlich 30 Tage im Upadacitinib-Arm und 70 Tage im Adalimumab-Arm. Für die Ergebnisse der anderen genannten Endpunkte begründet sich das hohe Verzerrungspotenzial durch einen hohen Anteil an Patientinnen und Patienten, die aufgrund fehlender Werte als Non-Responder gewertet wurden, für den SPARCC Enthesitis Index außerdem durch einen hohen Anteil an Patientinnen und Patienten (> 10 %), die in der Auswertung gar nicht berücksichtigt wurden.

Dies stimmt bei den Endpunkten MDA, Anzahl geschwollener (SJC66) und druckempfindlicher Gelenke (TJC68) mit der Einschätzung des pU überein. Für die Endpunkte der Kategorien Mortalität sowie Nebenwirkungen weicht dies von der Einschätzung des pU ab, der für die Ergebnisse dieser Endpunkte ein niedriges Verzerrungspotenzial annimmt. Die Ergebnisse des SPARCC Enthesitis Index stellt der pU lediglich ergänzend dar und bewertet das Verzerrungspotenzial nicht.

Bei Endpunkten mit hohem Verzerrungspotenzial der Ergebnisse und statistisch signifikantem Ergebnis führt der pU zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse Sensitivitätsanalysen mittels multipler Imputation durch. Dies betrifft in der Studie SELECT-PsA 1 den Endpunkt MDA. Basierend darauf betrachtet der pU die Ergebnisse dieses Endpunkts als aussagekräftig genug, um einen Hinweis abzuleiten. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden bei statistisch signifikanten Ergebnissen neben der primären Analyse, in der Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten bzw. nach Abbruch der Studienmedikation als Non-Responder ersetzt wurden, alternative Sensitivitätsanalysen (eigene Berechnungen unter Verwendung von Ersetzungsstrategien nach Higgins 2008 [14]) durchgeführt, um die Robustheit der geschätzten Effekte zu überprüfen.

2.3.2.3 Ergebnisse

Tabelle 12 und Tabelle 13 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Upadacitinib mit Adalimumab bei bDMARD-naiven Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Ergebnisse zu häufigen UEs sind in Anhang A dargestellt.

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib vs. Adalimumab (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Upadacitinib		Adalimumab		Upadacitinib vs. Adalimumab RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
SELECT-PsA 1					
Mortalität					
Gesamtmortalität	355	0 (0)	352	0 (0)	–
Morbidität					
minimale Krankheitsaktivität (MDA) ^{b, c}	355	173 (48,7)	352	141 (40,1)	1,22 [1,03; 1,44]; 0,021
Sensitivitätsanalysen:					
ACA ^d	299	173 (57,9)	283	141 (49,8)	1,16 [1,00; 1,35]; 0,053 ^e
NRI ^e mit Varianzkorrektur	355	173 (48,7)	352	141 (40,1)	1,22 [1,01; 1,46]; 0,037 ^{e, f}
ICA-pc ^g mit Varianzkorrektur	355	201 (56,6)	352	175 (49,8)	1,14 [0,97; 1,32]; 0,104 ^{e, f}
druckschmerzempfindliche Gelenke (TJC68 ≤ 1) ^e	355	164 (46,2)	352	143 (40,6)	1,14 [0,96; 1,34]; 0,139
geschwollene Gelenke (SJC66 ≤ 1) ^e	355	236 (66,5)	352	208 (59,1)	1,12 [1,00; 1,25]; 0,052
Enthesitis (SPARCC Enthesitis Index = 0) ^e	268	158 (59,0)	261	143 (54,8)	1,07 [0,93; 1,24]; 0,350
Daktylitis (LDI = 0)	keine geeigneten Daten vorhanden				
Fatigue (FACIT-Fatigue)	keine geeigneten Daten vorhanden				
axiale Beteiligung (BASDAI)	keine geeigneten Daten vorhanden				
Hautsymptomatik (PASI)	keine geeigneten Daten vorhanden				
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	keine geeigneten Daten vorhanden				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
SF-36	keine geeigneten Daten vorhanden				
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	355	272 (76,6)	352	272 (77,3)	–
SUEs	355	23 (6,5)	352	28 (8,0)	0,81 [0,48; 1,39]; 0,449
Abbruch wegen UEs	355	16 (4,5)	352	23 (6,5)	0,69 [0,37; 1,28]; 0,241
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UE)	355	192 (54,1)	352	167 (47,4)	1,14 [0,99; 1,32]; 0,078

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib vs. Adalimumab (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Upadacitinib		Adalimumab		Upadacitinib vs. Adalimumab RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>a. RR, 95 %-KI und p-Wert aus einem generalisiertem linearen Modell adjustiert bezüglich DMARD-Behandlung zu Studienbeginn (ja, nein) bzw. ohne Adjustierung (Endpunkte zu Nebenwirkungen)</p> <p>b. Für die Einstufung als MDA-Responder müssen 5 der folgenden 7 Kriterien erfüllt sein: TJC68 \leq 1; SJC66 \leq 1; PASI-Score \leq 1 oder BSA \leq 3 %; patientenberichtete Schmerzbeurteilung \leq 1,5; PtGADA \leq 2, HAQ-DI \leq 0,5 und LEI \leq 1</p> <p>c. fehlende Werte mittels NRI ersetzt</p> <p>d. Auswertung beruht ausschließlich auf vollständig beobachteten Patientinnen und Patienten</p> <p>e. eigene Berechnung, asymptotisch</p> <p>f. eigene Berechnung, Varianzschätzung gemäß dem Data Set Re-Sizing Approach (Ansatz W3 in [14])</p> <p>g. In beiden Behandlungsgruppen werden die fehlenden Werte gemäß dem beobachteten Risiko in der Kontrollgruppe ersetzt</p> <p>ACA: Available Case Analysis; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BSA: Body Surface Area; DMARD: krankheitsmodifizierende antirheumatische Therapie; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; ICA-pc: Imputed Case Analysis according to Control Group Risk; KI: Konfidenzintervall; LDI: Leeds Daktylitis Index; LEI: Leeds Enthesitis Index; MDA: minimale Krankheitsaktivität; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; NRI: Non-Responder Imputation; PASI: Psoriasis Area and Severity index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SF-36: Short Form 36; SJC66: Swollen Joint Count – 66 Gelenke; SOC: Systemorganklasse; SPARCC: Spondyloarthritis Research Consortium of Canada; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TJC68: Tender Joint Count – 68 Gelenke; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib vs. Adalimumab

Studie	Upadacitinib			Adalimumab			Upadacitinib vs. Adalimumab MD [95 %-KI]; p-Wert ^b	
	Endpunktkategorie	Endpunkt	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE) ^b	N ^a		Werte Studienbeginn MW (SD)
SELECT-PsA 1								
Morbidität								
	Morgensteifigkeit ^c							
	Schwere ^d	341	6,19 (2,66)	-3,33 (0,12)	348	5,81 (2,78)	-2,79 (0,12)	-0,54 [-0,84; -0,23]; < 0,001 Hedges' g: -0,24 [-0,39; -0,09]
	Dauer ^e	341	5,03 (3,05)	-2,59 (0,11)	348	4,62 (3,00)	-2,21 (0,11)	-0,38 [-0,66; -0,11]; 0,006 Hedges' g: -0,19 [-0,34; -0,04]
	Schmerz (Pain NRS) ^c	347	6,20 (2,05)	-2,76 (0,10)	350	6,00 (2,11)	-2,52 (0,10)	-0,23 [-0,49; 0,03]; 0,079
	globale Krankheitsaktivität (PtGADA) ^c	347	6,61 (2,03)	-3,10 (0,10)	350	6,39 (2,01)	-2,85 (0,10)	-0,26 [-0,51; -0,004]; 0,047 Hedges' g: -0,14 [-0,29; 0,01]
	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^f	341	53,53 (21,67)	17,99 (0,98)	348	53,62 (21,15)	15,48 (0,95)	2,51 [0,08; 4,93]; 0,043 Hedges' g: 0,14 [-0,01; 0,29]
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. MW und SE (Änderung pro Behandlungsarm) sowie MD, 95 %- KI und p-Wert (Gruppenvergleich): MMRM-Auswertung mit den Variablen Behandlung, Visite, DMARD-Behandlung zu Studienbeginn, Wert zu Studienbeginn sowie dem Interaktionsterm Behandlung und Visite</p> <p>c. Erfasst auf einer Skala von 0 bis 10; niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten geringere Krankheitsaktivität bzw. Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>d. erfasst anhand des BASDAI Item 5</p> <p>e. erfasst anhand des BASDAI Item 6</p> <p>f. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; DMARD: krankheitsmodifizierende antirheumatische Therapie; EQ-5D: EuroQoL – 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRS: Numerical Rating Scale; PtGADA: patientenberichtete globale Krankheitsaktivität; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala</p>								

Auf Basis der verfügbaren Daten können für die Endpunkte Morgensteifigkeit, Schmerzen, patientenberichtete Krankheitsaktivität, Gesundheitszustand und Abbruch wegen UEs maximal Hinweise und für die Endpunkte Gesamtmortalität, MDA, geschwollene und druckschmerzempfindliche Gelenke, Enthesitis sowie für Endpunkte zu Nebenwirkungen (außer Abbruch wegen UEs) maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtmortalität

In der Studie SELECT-PsA 1 verstarben keine Patientinnen oder Patienten. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Morbidität

Minimale Krankheitsaktivität (MDA)

Für den Endpunkt MDA zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib. Dieser Effekt wird bezüglich der statistischen Signifikanz nur in einer der 3 durchgeführten Sensitivitätsanalysen unter Verwendung alternativer Ersetzungsstrategien (siehe Tabelle 12) bestätigt (NRI mit Varianzkorrektur). Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib im Vergleich zu Adalimumab.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Druckschmerzempfindliche Gelenke (TJC68 ≤ 1)

Für den Endpunkt TJC68 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Geschwollene Gelenke (SJC66 ≤ 1)

Für den Endpunkt SJC66 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Enthesitis (SPARCC Enthesitis Index = 0)

Für den Endpunkt Enthesitis zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für Enthesitis auf Basis der Ergebnisse zum LEI einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ableitet.

Morgensteifigkeit (Schwere und Dauer)

Zum Symptom Morgensteifigkeit wurden Daten zur Schwere und zur Dauer erhoben. Für beide Endpunkte zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib. Die Relevanz der Ergebnisse wurde jeweils mittels Hedges' g überprüft. Die 95 %-Konfidenzintervalle schließen jeweils die Irrelevanzschwelle von $-0,20$ ein. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Es ergibt sich somit jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für beide Endpunkte jeweils einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Schmerz (Pain NRS)

Für den Endpunkt Schmerz zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (PtGADA)

Für den Endpunkt PtGADA zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib. Die Relevanz dieses Ergebnisses wurde mittels Hedges' g überprüft. Das 95 %-Konfidenzintervall schließt die Irrelevanzschwelle von $-0,20$ ein. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Es ergibt sich somit kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ableitet.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib. Die Relevanz dieses Ergebnisses wurde mittels Hedges' g überprüft. Das 95 %-Konfidenzintervall schließt die Irrelevanzschwelle von $-0,20$ ein. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Es ergibt sich somit kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ableitet.

Weitere Morbiditätspunkte

Für die Endpunkte Daktylitis, Fatigue, axiale Beteiligung, Hautsymptomatik und körperlicher Funktionsstatus liegen jeweils keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich jeweils kein

Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für die Endpunkte Daktylitis (LDI), Hautsymptomatik (PASI) und Fatigue (FACIT-Fatigue) stimmt dies mit der Einschätzung des pU überein.

Für die Endpunkte axiale Beteiligung (BASDAI) und körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) leitet der pU jeweils einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ab.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis des SF-36 einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Nebenwirkungen

Gesamtraten SUEs und Abbrüche wegen UEs

Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Upadacitinib im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UE)

Für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UE) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Upadacitinib im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Dossierbewertung sollen die Subgruppenmerkmale Alter, Geschlecht und Krankheitsschwere betrachtet werden. Allerdings untersucht der pU im Dossier keine geeigneten Merkmale, anhand derer sich die Krankheitsschwere charakterisieren ließe.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in 1 Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Eine statistisch signifikante Interaktion zeigt sich für keinen der eingeschlossenen Endpunkte. Die Darstellung von Subgruppenergebnissen entfällt daher.

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [12].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.3.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 14).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Endpunkt Minimale Krankheitsaktivität

Für den Endpunkt MDA liegt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen vor. Die MDA ist definiert als Erreichen von mindestens 5 der folgenden 7 Kriterien: $TJC68 \leq 1$; $SJC66 \leq 1$; $PASI \leq 1$ oder $Psoriasis\ BSA \leq 3\%$; patientenberichtete Schmerzbeurteilung $\leq 1,5$; $PtGADA \leq 2$; $HAQ-DI \leq 0,5$; $LEI \leq 1$.

Das Dossier des pU enthält keine zusammenfassenden Angaben zum Schweregrad der Psoriasis-Arthritis zu Studienbeginn. Allerdings zeigt eine Betrachtung von TJC68, SJC66, Schmerzen, HAQ-DI und PtGADA eine hohe Anzahl betroffener Gelenke bzw. starken patientenberichteten Schmerzwert und Krankheitsaktivität mit Werten in den oberen Skalenbereichen (siehe Tabelle 8). Daher wird die Symptomatik der Patientinnen und Patienten als schwerwiegend / schwer gewertet und das Erreichen einer MDA entsprechend dieser Kategorie zugeordnet.

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Upadacitinib vs. Adalimumab (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Upadacitinib vs. Adalimumab Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung im Studienverlauf Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	0 % vs. 0 % RR: –	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
minimale Krankheitsaktivität (MDA)	48,7 % vs. 40,1 % RR: 1,22 [1,03; 1,44] RR: 0,82 [0,70; 0,97] ^c ; p = 0,021 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
druckschmerzempfindliche Gelenke (TJC68 < 1)	46,2 % vs. 40,6 % RR: 1,14 [0,96; 1,34]; p = 0,139	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
geschwollene Gelenke (SJC66 < 1)	66,5 % vs. 59,1 % RR: 1,12 [1,00; 1,25]; p = 0,052	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Enthesitis (SPARCC Enthesitis Index = 0)	59,0 % vs. 54,8 % RR: 1,07 [0,93; 1,24]; p = 0,350	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morgensteifigkeit (Schwere)	–3,33 vs. –2,79 MD: –0,54 [–0,84; –0,23]; p < 0,001 Hedges' g: –0,24 [–0,39; –0,09] ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morgensteifigkeit (Dauer)	–2,59 vs. –2,21 MD: –0,38 [–0,66; –0,11]; p = 0,006 Hedges' g: –0,19 [–0,34; –0,04] ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen (Pain NRS)	–2,76 vs. –2,52 MD: –0,23 [–0,49; 0,03]; p = 0,079	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
globale Krankheitsaktivität (PtGADA)	–3,10 vs. –2,85 MD: –0,26 [–0,51; –0,004]; p = 0,047 Hedges' g: –0,14 [–0,29; 0,01] ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	17,99 vs. 15,48 MD: 2,51 [0,08; 4,93]; p = 0,043 Hedges' g: 0,14 [–0,01; 0,29] ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Daktylitis (LDI = 0)	keine geeigneten Daten vorhanden	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Upadacitinib vs. Adalimumab (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Upadacitinib vs. Adalimumab Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung im Studienverlauf Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Fatigue (FACIT-Fatigue)	keine geeigneten Daten vorhanden	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
axiale Beteiligung (BASDAI)	keine geeigneten Daten vorhanden	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Hautsymptomatik (PASI)	keine geeigneten Daten vorhanden	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	keine geeigneten Daten vorhanden	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36	keine geeigneten Daten vorhanden	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	6,5 % vs. 8,0 % RR: 0,81 [0,48; 1,39]; p = 0,449	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbrüche wegen UEs	4,5 % vs. 6,5 % RR: 0,69 [0,37; 1,28]; p = 0,241	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (UEs)	54,1 % vs. 47,4 % RR: 1,14 [0,99; 1,32]; p = 0,078	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>d. Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als klinisch relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein klinisch relevanter Effekt vorliegt.</p> <p>BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; EQ-5D: EuroQoL – 5 Dimensions; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; LDI: Leeds Daktylitis Index; MD: Mittelwertdifferenz; MDA: minimale Krankheitsaktivität; NRS: Numerical Rating Scale; PASI: Psoriasis Area and Severity index; PtGADA: patientenberichtete globale Krankheitsaktivität; RR: relatives Risiko; SF-36: Short Form 36; SJC66: Swollen Joint Count – 66 Gelenke; SPARCC: Spondyloarthritis Research Consortium of Canada; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TJC68: Tender Joint Count – 68 Gelenke; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 15 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Upadacitinib im Vergleich zu Adalimumab

Positive Effekte	Negative Effekte
Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering (schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen: MDA)	-
MDA: minimale Krankheitsaktivität	

In der Studie SELECT-PsA 1 zeigte sich lediglich für den Endpunkt MDA ein positiver Effekt zum Vorteil von Upadacitinib.

Im Dossier des pU liegen für mehrere in der Indikation Psoriasis-Arthritis patientenrelevante Endpunkte keine verwertbaren Daten vor. Dies betrifft Endpunkte zur Morbidität (Daktylitis, axiale Beteiligung, Hautsymptomatik, körperlicher Funktionsstatus), insbesondere aber auch zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Anders als für die Kategorie der Morbidität liegen hier keinerlei verwertbare Analysen vor.

Zusammenfassend ergibt sich für erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber Adalimumab.

2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Upadacitinib (Stand zum 01.12.2020)
- bibliografische Recherche zu Upadacitinib (letzte Suche am 01.12.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Upadacitinib (letzte Suche am 01.12.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Upadacitinib (letzte Suche am 01.12.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Upadacitinib (letzte Suche am 03.02.2021)

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

Der pU gibt ebenfalls an, keine relevante Studie für diese Fragestellung identifiziert zu haben. Er legt jedoch Ergebnisse einer placebokontrollierten RCT (SELECT-PsA-2) vor, zieht diese aber nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran.

In die Studie SELECT-PsA 2 wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis eingeschlossen, die auf eine vorherige Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben [15]. Sie wurden in einem 2:2:1:1-Schema auf Upadacitinib 15 mg 1-mal täglich, Upadacitinib 30 mg 1-mal täglich, oder 1 von 2 Placeboarmen randomisiert. In den Placeboarmen erfolgte nach 24 Wochen ein Therapiewechsel auf Upadacitinib 15 mg oder Upadacitinib 30 mg.

Da in der Studie SELECT-PsA 2 Upadacitinib nicht mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen wurde, ist sie für die Bewertung des Zusatznutzens nicht relevant. Somit liegen keine relevanten Daten für Fragestellung 2 der Nutzenbewertung vor.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU hat keine relevanten Studien zum Vergleich von Upadacitinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Damit ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Der pU hat keine Daten vorgelegt, die für die Ableitung eines Zusatznutzens bei Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, geeignet sind. Ein Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 16 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Upadacitinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 16: Upadacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben ^b	ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein IL17-Inhibitor (Ixekizumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben.	der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Bei der für Fragestellung 1 betrachteten Patientenpopulation handelt es sich um bDMARD-naive Patientinnen und Patienten.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNF: Tumornekrosefaktor</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für bDMARD-naive Patientinnen und Patienten einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet. Für Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben, leitet der pU ebenfalls keinen Zusatznutzen ab.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Psoriasis-Arthritis stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Upadacitinib. Demnach ist Upadacitinib als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben [6].

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in 2 Fragestellungen:

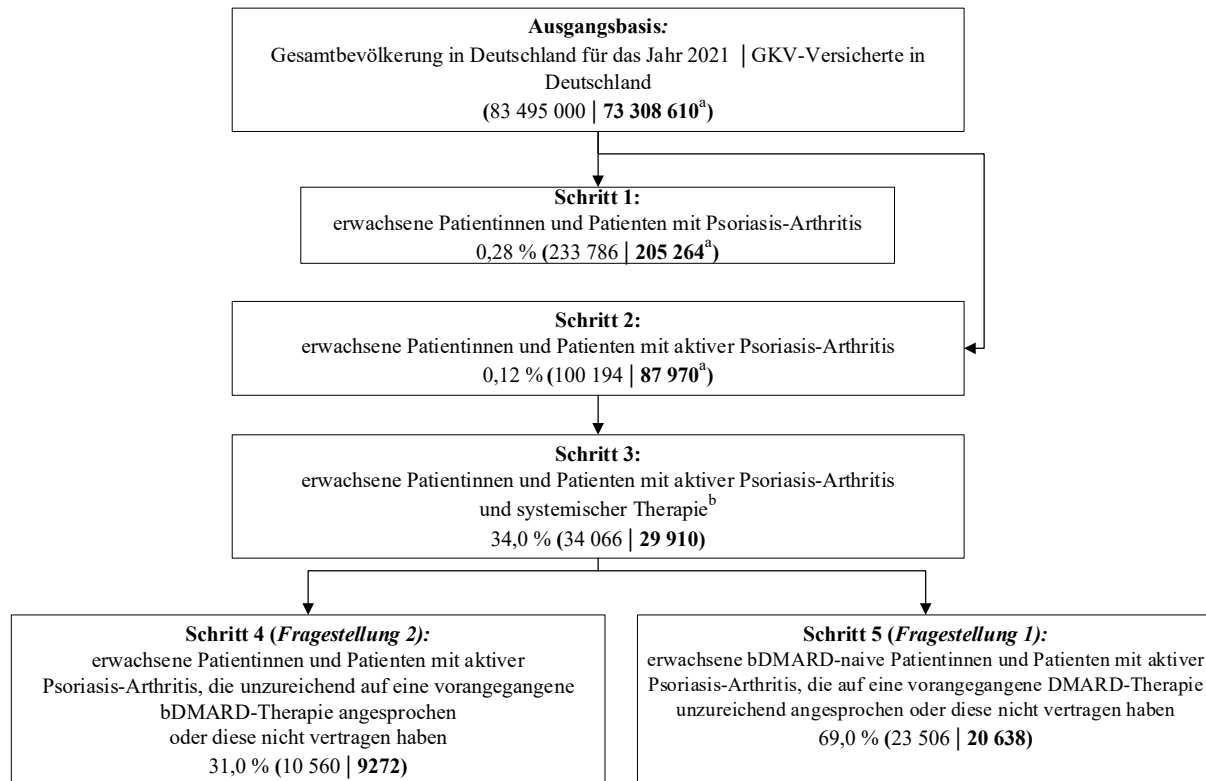
- erwachsene bDMARD-naive Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 1).
- erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 2).

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht ein hoher Bedarf an Behandlungsoptionen, mit denen die Therapieziele einer Remission oder niedrigen Krankheitsaktivität bei allen Patientinnen und Patienten dauerhaft erreicht werden können.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU berechnet die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in mehreren Schritten, die im Folgenden beschrieben werden und in Abbildung 1 zusammenfassend dargestellt sind.



Angabe der Anzahl der Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern.

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in fettgedruckt entspricht den Patientenzahlen für die GKV.

a. Eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU im Dossier. Es wird ein GKV-Anteil von 87,8 % zugrunde gelegt.

b. Der pU operationalisiert die systemische Therapie alleinig über das Vorliegen einer bDMARD-Therapie.

Abbildung 1: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

Ausgangsbasis

Der pU gibt an, dass er die Patientenzahlen auf der Grundlage der GKV-Routinedatenanalyse herleitet, die dem Modul 3 A des Dossiers zu Ixekizumab in der Indikation Psoriasis-Arthritis aus dem Jahr 2018 entnommen wurde [16]. Dementsprechend wendet er die Anteile aus der GKV-Routinedatenanalyse auf die Bevölkerungsvorausberechnung von 83 495 000 Personen für das Jahr 2021 [17] an. Er legt außerdem einen GKV-Anteil von 87,8 % zugrunde. Dies entspricht nach eigenen Berechnungen einer Anzahl von 73 308 610 GKV-Versicherten [17,18].

Schritt 1: erwachsene Patientinnen und Patienten mit Psoriasis-Arthritis

Der pU verwendet eine Prävalenzrate von 0,28 % [16] und eine Anzahl von 73 308 610 GKV-Versicherten [17,18], sodass sich nach eigenen Berechnungen eine Anzahl von 205 264 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Psoriasis-Arthritis in der GKV in Deutschland ergibt.

Schritt 2: erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis

Mit einem Anteil von 0,12 % [16] an allen GKV-Versicherten ergeben sich nach eigenen Berechnungen 87 970 Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis in der GKV. Die aktive Psoriasis-Arthritis wurde im Dossier für Ixekizumab im Jahr 2018 [16] anhand derjenigen operationalisiert, die mindestens eine der in der Routinedatenanalyse untersuchten systemischen Therapien aufgrund der Psoriasis-Arthritis im Jahr 2016 erhalten haben.

Schritt 3: erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis und systemischer Therapie

Insgesamt geht der pU auf Basis des vorherigen Rechenschritts und eines Anteils von 34,0 % aus der GKV-Routinedatenanalyse von 29 910 Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis in der GKV aus, die nicht ausreichend auf 1 vorherige Therapie mit DMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben. Diese Gruppe wurde im Dossier von Ixekizumab im Jahr 2018 operationalisiert anhand der Patientinnen und Patienten mit systemischer Therapie, die im Analysejahr 2016 mit einem bDMARD behandelt werden [16].

Schritt 4: Fragestellung 2

Der pU verwendet einen Anteil von 31,0 % der Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben [16]. Diese Patientengruppe wird in der GKV-Routinedatenanalyse operationalisiert als Patientinnen und Patienten, die im Vorbeobachtungszeitraum (01.01.2012 bis 31.12.2015) mindestens 1 bDMARD-Vortherapie aufweisen und im Analysejahr 2016 eine bDMARD-Therapie erhalten.

Schritt 5: Fragestellung 1

Der pU nimmt im Umkehrschluss an, dass alle Patientinnen und Patienten ohne bDMARD-Therapie im Vorbeobachtungszeitraum bDMARD-naiv sind und für eine erstmalige Therapie mit bDMARDs infrage kommen und wendet hierfür einen Anteil von 69,0 % an.

Zusammenfassend ermittelt der pU insgesamt eine Anzahl von 29 910 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Diese verteilt sich wie folgt:

- Für Fragestellung 1 (erwachsene bDMARD-naive Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben) ergeben sich 20 638 Patientinnen und Patienten in der GKV.
- Für Fragestellung 2 (erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD angesprochen oder diese nicht vertragen haben) ermittelt der pU eine Anzahl von 9272 Patientinnen und Patientinnen in der GKV.

Bewertung des Vorgehens des pU

Der pU zieht für seine Herleitung der Zielpopulation die Annahmen und Anteile der Routinedatenanalyse aus dem Dossier von Ixekizumab des Jahres 2018 [16] heran. Die in der dazugehörigen Dossierbewertung zu Ixekizumab aus dem Jahr 2018 beschriebenen inhaltlichen Unklarheiten bezüglich der Stichprobe und der Aufgreifkriterien der Routinedatenanalyse bleiben unverändert bestehen [9]. In Schritt 3 operationalisiert der pU Patientinnen und Patienten mit systemischer Therapie ausschließlich als diejenigen, die im Analysejahr ein bDMARD erhalten. Für Fragestellung 1 fehlen demnach die Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine oder mehrere vorangegangene Behandlungen mit einem csDMARD ansprachen oder diese nicht vertragen haben.

Einordnung in vergangene Verfahren

Im Vergleich zum Verfahren von Ixekizumab aus dem Jahr 2018 [9,16] liegt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation im aktuellen Verfahren insgesamt etwas höher (9272 für Fragestellung 2 und 20 638 für Fragestellung 1, vorher 9031 bzw. 20 102 [9,16]). Die abweichenden Patientenzahlen sind zurückzuführen auf die aktualisierten Bevölkerungszahlen des Statistischen Bundesamts.

Die Herleitung im aktuellen Verfahren stellt aufgrund der Verwendung aktuellerer Bevölkerungszahlen insgesamt eine bessere Abschätzung dar, als die in dem vergangenen Verfahren aus dem Jahr 2018 [9,16] im Anwendungsgebiet bislang zugrunde gelegten Patientenzahlen. Insgesamt ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unter Berücksichtigung der beschriebenen Unklarheiten als unterschätzt einzustufen insbesondere aufgrund dessen, dass diejenigen, die unzureichend auf eine oder mehrere vorangegangene Behandlungen mit einem csDMARD ansprachen oder diese nicht vertragen haben, in der Berechnung der Patientengruppe für Fragestellung 1 nicht berücksichtigt wurden (siehe Bewertung zu Ixekizumab [9]).

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU erwartet in den nächsten 5 Jahren für Deutschland keine wesentlichen Änderungen der Prävalenz beziehungsweise Inzidenz.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 18 in Verbindung mit Tabelle 17.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

- erwachsene bDMARD-naive Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 1):
ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein IL17-Inhibitor (Ixekizumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat
- erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 2):
der Wechsel auf ein anderes bDMARD (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat.

Für Methotrexat gibt der pU Kosten für die Tablettenform und als Fertigpen an. Da Tabletten die wirtschaftlichere Darreichungsform darstellen, werden ausschließlich die Angaben des pU zu Methotrexat in Tablettenform berücksichtigt.

Der pU bezieht sich bei der Berechnung der Arzneimittelkosten ausschließlich auf die anfallenden Kosten im Rahmen der jeweiligen Erhaltungstherapie, da die Psoriasis-Arthritis eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf darstellt. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer basieren auf einer Berechnungsgrundlage von 365 Tagen pro Jahr, jeweils gerundet auf 1 Nachkommastelle.

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen weitestgehend den Fachinformationen [6,19-27].

Der pU setzt für Certolizumab pegol eine Behandlungsdauer von 1-mal alle 2 Wochen gemäß Fachinformation [22] an. Er erwähnt korrekt, dass für Certolizumab pegol nach Bestätigung des klinischen Ansprechens eine alternative Erhaltungsdosis alle 4 Wochen (13 Behandlungen) gemäß Fachinformation in Betracht gezogen werden kann [22]. Unter Berücksichtigung der alternativen Erhaltungsdosis ergeben sich für die Untergrenze einer Spanne weniger Behandlungstage.

3.2.2 Verbrauch

Der pU gibt an, dass Methotrexat in Kombination mit den oben genannten Wirkstoffen in einer Dosierung von 7,5 mg bis 30 mg gegeben wird [28]. Laut der aktualisierten Fachinformation liegt die maximale Dosierung bei lediglich 25 mg [20].

Unter Berücksichtigung der Fachinformation von Certolizumab pegol [22] kann nach Bestätigung des klinischen Ansprechens eine alternative Erhaltungsdosis von 400 mg mit etwas geringerem Jahresverbrauch für die Untergrenze anfallen als vom pU ausgewiesen.

Für Golimumab und Ustekinumab setzt der pU einen Verbrauch sowohl für Patientinnen und Patienten mit einem Gewicht von ≤ 100 kg (Dosis von 50 mg bzw. 45 mg) als auch für Patientinnen und Patienten mit einem Gewicht > 100 kg (Dosiserhöhung auf 100 mg bzw. 90 mg) an. Unter Zugrundelegung eines durchschnittlichen Körpergewichts eines Erwachsenen von 77 kg gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [29] erfolgt die Bewertung dieser beiden Wirkstoffe ausschließlich basierend auf den Angaben der Fachinformation entsprechend einem Körpergewicht von ≤ 100 kg.

Der Verbrauch von Infliximab wird in Abhängigkeit des Körpergewichts ermittelt [24]. Dies wird vom pU unter Zugrundelegung eines durchschnittlichen Körpergewichts einer Patientin bzw. eines Patienten mit Psoriasis-Arthritis von 85 kg [30] berücksichtigt. Laut Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 liegt das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen bei 77 kg [29]. Die Bewertung erfolgt auf Basis der Angaben des durchschnittlichen Körpergewichts eines Erwachsenen von 77 kg.

Für Secukinumab berücksichtigt der pU einen Verbrauch von 300 mg monatlich in der Erhaltungstherapie. Das ist als Obergrenze nachvollziehbar. Es sind jedoch laut Fachinformation [26] zudem 150 mg als Untergrenze anzusetzen.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Upadacitinib und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.11.2020 wieder. Die Arzneimittelkosten enthalten dabei den abgesenkten und bis zum 31.12.2020 befristeten Mehrwertsteuersatz von 16 % (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz [31]).

Für die Festbeträge von Methotrexat, Etanercept und Infliximab berücksichtigt der pU nicht den Herstellerrabatt. Es ergeben sich dadurch jeweils niedrigere Kosten als vom pU angegeben.

Für Infliximab stehen Präparate zur Verfügung (Injektionslösung in einer Fertigspritze / im Fertigpen), die in der Erhaltungstherapie auch subkutan angewendet werden können, die der pU jedoch in seiner Kostenberechnung nicht berücksichtigt. Für die genannten Präparate entstehen geringere Arzneimittelkosten als für das Präparat als Pulver.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die sich aus den Fachinformationen ergeben, sind teilweise nachvollziehbar [6,19-27].

Der pU führt für Upadacitinib, Adalimumab, Etanercept, Golimumab, Certolizumab pegol und Infliximab Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen auf, die gemäß Fachinformationen [6,22-24,27,32] 1-malig vor Behandlungsbeginn durchgeführt werden, wie beispielsweise die Untersuchung auf das Vorliegen einer aktiven Tuberkulose. Für Upadacitinib setzt der pU die Leistungen ebenfalls 1-malig an, obwohl einige gemäß Fachinformation [6] auch mehrfach während der Behandlung durchgeführt werden, wie beispielsweise die Untersuchung der Lebertransaminasen. Zusätzlich veranschlagt der pU keine Kosten für beispielsweise den Test auf Hepatitis C, der ebenfalls gemäß Fachinformation erfolgen soll [6].

Der pU vernachlässigt regelmäßig anfallende zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Methotrexat wie beispielsweise die Kontrolle der Nierenfunktion [19]. Bei Ixekizumab und Secukinumab in der Kombination mit Methotrexat berücksichtigt der pU für Methotrexat jeweils zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, wie zum Beispiel eine Hepatitis-Serologie, die lediglich vor der Therapie empfohlen sind.

Für Infliximab setzt der pU zusätzlich Kosten für die ambulante Betreuung mit einer Dauer von mehr als 2 Stunden (Gebührenordnungsposition 01510 des Einheitlichen Bewertungsmaßstab [EBM]) sowie einen Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe an. Dies ist für das vom pU herangezogene Präparat als Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung plausibel. Für die vom pU nicht berücksichtigten Präparate (Fertigspritze und Fertigpen, siehe Abschnitt 3.2.3) hingegen ist die Veranschlagung der Gebührenordnungsposition 01510 nicht zwingend aus der Fachinformation [33] abzuleiten. Zuschläge gemäß Hilfstaxe fallen für diese Präparate nicht an.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 19 in Abschnitt 4.4.

Der pU ermittelt für Upadacitinib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 15 402,68 € und für Upadacitinib + Methotrexat in Höhe von 15 456,27 € bis 15 591,25 €. Sie beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU für Upadacitinib sind plausibel und für die Kombination mit Methotrexat in der Größenordnung plausibel, obwohl der pU für Methotrexat keinen Herstellerrabatt und einen maximalen Verbrauch von 30 mg statt 25 mg berücksichtigt. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Upadacitinib weichen von den Angaben des pU ab. Für Methotrexat vernachlässigt der pU Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Die Arzneimittelkosten für Adalimumab, Certolizumab pegol, Golimumab, Ixekizumab, Ustekinumab und Secukinumab (als Obergrenze), sind plausibel. Die Arzneimittelkosten für Etanercept, Etanercept + Methotrexat, Infliximab und Infliximab + Methotrexat sind überschätzt, da der pU jeweils keinen Herstellerrabatt berücksichtigt. Bei Infliximab rechnet er zudem auf Basis eines Durchschnittsgewichts von 85 kg anstatt 77 kg.

Bei Berücksichtigung einer niedrigeren Anzahl an Behandlungstagen für Certolizumab pegol (siehe Abschnitt 3.2.1) sowie einem etwas geringeren Jahresverbrauch (siehe Abschnitt 3.2.2) können für eine Untergrenze auch geringfügig niedrigere Arzneimittelkosten entstehen als vom pU ausgewiesen.

Ausgehend von einem Verbrauch von 150 mg als Untergrenze ergeben sich für Secukinumab als Monotherapie sowie für Secukinumab + Methotrexat deutlich niedrigere Arzneimittelkosten.

Die Arzneimittelkosten des pU für die Kombinationstherapien mit Methotrexat in Tablettenform liegen jeweils als Untergrenze von Adalimumab + Methotrexat, Certolizumab pegol + Methotrexat, Golimumab + Methotrexat, Secukinumab + Methotrexat (als Obergrenze), Ixekizumab + Methotrexat und Ustekinumab + Methotrexat in einer plausiblen Größenordnung. Für eine Arzneimittelkostenobergrenze der Kombinationstherapien mit Methotrexat sind, der Herstellerrabatt sowie ein maximaler Verbrauch von 25 mg statt 30 mg zu beachten [20]. Für Adalimumab + Methotrexat, Certolizumab pegol + Methotrexat, Golimumab + Methotrexat, Ixekizumab + Methotrexat und Ustekinumab + Methotrexat ergeben sich unter Berücksichtigung der genannten Punkte entsprechend höhere Arzneimittelkosten als Obergrenze (ausgehend von den Angaben des pU ausschließlich für Methotrexat in Tablettenform, siehe Abschnitt 3.2 sowie Angaben in Tabelle 19).

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind für Adalimumab, Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab und Ustekinumab weitestgehend nachvollziehbar. Der pU vernachlässigt diese Kosten bei Methotrexat. Für Ixekizumab und Secukinumab setzt der pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Das ist nachvollziehbar. Für Methotrexat in der Kombination mit Ixekizumab und Secukinumab werden die angesetzten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen lediglich vor Therapiebeginn empfohlen [19,28].

Die Angaben für die Hilfstaxe für Infliximab (Präparat in Pulverform) sind nachvollziehbar. Wird abweichend Infliximab als Fertigspritze / Fertigpen veranschlagt, so sind keine Kosten gemäß Hilfstaxe und auch keine Kosten für eine ambulante Betreuung mit einer Dauer von mehr als 2 Stunden anzusetzen. Daher fallen insgesamt für die Darreichungsform Fertigspritze / Fertigpen geringere Jahrestherapiekosten an.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass eine umfassende quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile von Upadacitinib sowie eine Beurteilung zu deren Entwicklung nur schwer vorherzusagen ist, da hierbei vielfältige Einflussfaktoren berücksichtigt werden müssen. Er führt weiter aus, dass mangels belastbarer Daten eine Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile für die GKV derzeit nicht erfolgen kann.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Upadacitinib ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Upadacitinib wird angewendet zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Upadacitinib kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Upadacitinib sind je nach Fragestellung unterschiedlich.

Tabelle 17 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 17: Upadacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben ^b	ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein IL17-Inhibitor (Ixekizumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben.	der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Bei der für Fragestellung 1 betrachteten Patientenpopulation handelt es sich um bDMARD-naive Patientinnen und Patienten</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNF: Tumornekrosefaktor</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 18: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Upadacitinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD- Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, davon	29 910	Insgesamt ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation trotz der bereits im vergangenen Verfahren von Ixekizumab aus dem Jahr 2018 [9] beschriebenen und unverändert gültigen Unsicherheiten unterschätzt. Dies ist auf Fragestellung 1 zurückzuführen, in der die Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren csDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben, fehlen (siehe [9]).
	bDMARD-naive Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD- Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 1)	20 638	
	diejenigen, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 2)	9272	
<p>a. Angabe des pU bDMARD: biologisches DMARD; csDMARD: konventionelles synthetisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 19: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Upadacitinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 1 und 2)	15 222,24	180,44	k. A.	15 402,68	Die Arzneimittelkosten für Upadacitinib, Golimumab und Ustekinumab sind plausibel und für Upadacitinib + Methotrexat, Golimumab + Methotrexat und Ustekinumab + Methotrexat in einer plausiblen Größenordnung. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen weichen für Upadacitinib von den Angaben des pU ab. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind für Golimumab und Ustekinumab weitestgehend nachvollziehbar. Der pU vernachlässigt diese Kosten bei Methotrexat.
Upadacitinib + Methotrexat		15 275,83– 15 410,81	180,44	k. A.	15 456,27– 15 591,25	
Golimumab		20 414,24 ^b	180,44	k. A.	20 594,68 ^b	
Golimumab + Methotrexat		20 467,83 ^b	180,44	k. A.	20 648,27 ^b	
Ustekinumab		20 756,32 ^b	74,04	k. A.	20 830,36 ^b	
Ustekinumab + Methotrexat		20 809,91 ^b	180,44	k. A.	20 990,35 ^b	

Tabelle 19: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Adalimumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 1 und 2)	11 202,51	180,44	k. A.	11 382,95	Die Arzneimittelkosten für Adalimumab sind plausibel und für Adalimumab + Methotrexat in einer plausiblen Größenordnung. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind für Adalimumab weitestgehend nachvollziehbar. Der pU vernachlässigt diese Kosten bei Methotrexat.
Adalimumab + Methotrexat		11 256,10	180,44	k. A.	11 436,54	
Etanercept		17 900,56	180,44	k. A.	18 081,00	Die Arzneimittelkosten für Etanercept und für Etanercept + Methotrexat sind überschätzt, da der pU für Etanercept und Methotrexat keinen Herstellerrabatt berücksichtigt. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind für Etanercept weitestgehend nachvollziehbar. Der pU vernachlässigt die Kosten bei Methotrexat.
Etanercept + Methotrexat		17 954,15	180,44	k. A.	18 134,59	
Ixekizumab		17 630,99	0	k. A.	17 630,99	
Ixekizumab + Methotrexat		17 684,58	106,40	k. A.	17 790,98	Die Arzneimittelkosten für Ixekizumab sind plausibel und für Ixekizumab + Methotrexat in einer plausiblen Größenordnung. Für Ixekizumab setzt der pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Das ist nachvollziehbar. Für Methotrexat sind die angesetzten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen lediglich vor Therapiebeginn empfohlen.

Tabelle 19: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Certolizumab pegol	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 1 und 2)	19 278,85	180,44	k. A.	19 459,29	Die Arzneimittelkosten für Certolizumab pegol sind als Obergrenze plausibel und von Certolizumab pegol + Methotrexat in einer plausiblen Größenordnung. Bei Berücksichtigung einer niedrigeren Anzahl an Behandlungstagen für Certolizumab pegol sowie einem geringeren Jahresverbrauch können auch etwas niedrigere Arzneimittelkosten als Untergrenze entstehen als vom pU ausgewiesen. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind für Certolizumab pegol weitestgehend nachvollziehbar. Der pU vernachlässigt diese Kosten bei Methotrexat.
Certolizumab pegol + Methotrexat		19 332,44	180,44	k. A.	19 512,88	
Infliximab		22 103,45	180,44	777,86	23 061,75	
Infliximab + Methotrexat		22 157,04	180,44	777,86	23 115,34	Die Arzneimittelkosten für Infliximab (Präparat als Pulver) und für Infliximab (Präparat als Pulver) + Methotrexat sind überschätzt, da der pU bei Infliximab und Methotrexat den Herstellerrabatt nicht berücksichtigt und bei Infliximab auf Basis eines Durchschnittsgewichts von 85 kg rechnet. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Infliximab (Präparat als Pulver) sind weitestgehend nachvollziehbar und für die Hilfstaxe plausibel. Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Methotrexat. Wird abweichend Infliximab als Fertigspritze / Fertigen veranschlagt, so sind keine Kosten gemäß Hilfstaxe und auch keine Kosten für eine ambulante Betreuung mit einer Dauer von mehr als 2 Stunden anzusetzen. Daher fallen insgesamt für die Darreichungsform Fertigspritze / Fertigen geringere Jahrestherapiekosten an.

Tabelle 19: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Secukinumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 2)	20 165,20	0	k. A.	20 165,20	Die Arzneimittelkosten für Secukinumab sind (als Obergrenze) plausibel und liegen für Secukinumab + Methotrexat als Obergrenze in einer plausiblen Größenordnung. Ausgehend von einem Verbrauch von 150 mg als Untergrenze ergeben sich für Secukinumab als Monotherapie sowie für Secukinumab + Methotrexat deutlich niedrigere Arzneimittelkosten. Für Secukinumab setzt der pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Das ist nachvollziehbar. Für Methotrexat sind die angesetzten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen lediglich vor Therapiebeginn empfohlen.
Secukinumab + Methotrexat		20 218,79	106,40	k. A.	20 325,19	
<p>a. Angaben des pU. Die Angaben für die Arzneimittelkosten beruhen auf einem Mehrwertsteuersatz von 16 %.</p> <p>b. Basierend auf Angaben der Fachinformationen von Golimumab und Ustekinumab entsprechend einem Körpergewicht von ≤ 100 kg [21,23].</p> <p>bDMARD: biologisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

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

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

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Upadacitinib beträgt 15 mg einmal täglich.

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

Die Behandlung sollte bei Patienten mit einer absoluten Lymphozytenzahl (ALC) von weniger als 500 Zellen/mm³, einer absoluten Neutrophilenzahl (ANC) von weniger als 1.000 Zellen/mm³ oder einem Hämoglobinspiegel von weniger als 8 g/dl nicht begonnen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der FI).

Behandlungsunterbrechung

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

Eine Unterbrechung der Behandlung kann erforderlich sein, bis die in Tabelle 1 der FI (Tabelle 3-14) beschriebenen Laborwertabweichungen entsprechend normalisiert sind.

Tabelle 3-14: Überwachung der Laborparameter

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Niereninsuffizienz

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

Leberinsuffizienz

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

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

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

Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der FI)

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

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

Immunsuppressiva

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

Schwerwiegende Infektionen

Bei Patienten, die Upadacitinib erhielten, wurden schwere Infektionen, darunter auch solche mit tödlichem Ausgang, berichtet. Die am häufigsten berichteten schwerwiegenden Infektionen, die unter Upadacitinib berichtet wurden, umfassten Pneumonie und Cellulitis

(siehe Abschnitt 4.8 der FI). Bei Patienten, die Upadacitinib erhalten haben, wurden Fälle von bakterieller Meningitis berichtet. Als opportunistische Infektionen wurden Tuberkulose, multidermatomaler Herpes zoster, orale/ösophageale Candidose und Kryptokokkose unter Upadacitinib-Behandlung berichtet.

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

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

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

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

Da Infektionen bei Patienten ab einem Alter von 65 Jahren häufiger auftreten, sollte Upadacitinib bei dieser Patientenpopulation mit Vorsicht angewendet werden.

Tuberkulose

Vor Therapiebeginn mit Upadacitinib ist ein Tuberkulose(TB)-Screening durchzuführen. Upadacitinib darf nicht bei Patienten mit aktiver TB angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3 der FI). Bei Patienten mit unbehandelter latenter TB oder bei Patienten mit Risikofaktoren für eine TB-Infektion ist vor Einleitung der Behandlung mit Upadacitinib eine Anti-TB-Therapie in Erwägung zu ziehen.

Die Konsultation eines in der Tuberkulosebehandlung erfahrenen Arztes ist empfehlenswert, wenn entschieden werden soll, ob eine Anti-TB-Therapie im Einzelfall geeignet ist.

Die Patienten müssen auf die Entwicklung von Anzeichen und Symptomen einer TB überwacht werden; dies gilt auch für Patienten mit negativem Befund auf eine latente TB-Infektion vor Therapiebeginn.

Virusreaktivierung

In klinischen Studien wurden Virusreaktivierungen, einschließlich Fällen der Reaktivierung von Herpesviren (z. B. Herpes zoster), berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der FI). Tritt bei einem Patienten Herpes zoster auf, sollte eine Unterbrechung der Behandlung mit Upadacitinib bis zum Abklingen der Infektion in Erwägung gezogen werden.

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

Impfung

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

Maligne Erkrankungen

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

Maligne Erkrankungen wurden in klinischen Studien mit Upadacitinib beobachtet. Eine Nutzen-Risiko-Abschätzung ist vor Therapiebeginn mit Upadacitinib bei Patienten mit bekannter maligner Erkrankung (außer erfolgreich behandeltem Nicht-Melanom-

Hautkrebs [non-melanoma skin cancer, NMSC]) oder bei Patienten, die eine maligne Erkrankung entwickeln und bei denen die Weiterführung der Behandlung mit Upadacitinib in Erwägung gezogen wird, vorzunehmen.

Nicht-Melanom-Hautkrebs

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

Hämatologische Anomalien

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

Kardiovaskuläres Risiko

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

Lipide

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

Anstieg der Lebertransaminasen

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

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

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

Venöse Thromboembolie

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

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

Potentielle Auswirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Upadacitinib

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

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A4-Inhibitoren

Die Upadacitinib-Exposition ist bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol und Clarithromycin) erhöht. In einer klinischen Studie führte die gleichzeitige Anwendung von Upadacitinib und Ketoconazol zu einem Anstieg der C_{max} von Upadacitinib um 70 % und der AUC um 75 %. Upadacitinib ist bei Patienten unter Langzeitbehandlung mit starken CYP3A4-Inhibitoren mit Vorsicht anzuwenden. Bei langfristiger Anwendung sind Alternativen zu starken CYP3A4-Inhibitoren in Betracht zu ziehen.

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A4-Induktoren

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

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

Potentielle Auswirkungen von Upadacitinib auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Die mehrfache Anwendung von Upadacitinib 30 mg einmal täglich (eine Dosis, die doppelt so hoch ist wie die empfohlene Dosis von Upadacitinib) bei gesunden Probanden hatte eine eingeschränkte Auswirkung auf die Plasmaexposition von Midazolam (sensitives CYP3A-Substrat) (Abnahme der AUC und C_{max} von Midazolam um 26 %), was darauf hindeutet, dass Upadacitinib 30 mg einmal täglich einen schwachen induzierenden Effekt auf CYP3A haben kann. In einer klinischen Studie führte die mehrfache Anwendung von Upadacitinib 30 mg einmal täglich bei gesunden Probanden zu einer Abnahme der AUC von Rosuvastatin um 33% und von Atorvastatin um 23 % sowie einer Abnahme der C_{max} von Rosuvastatin um 23 %. Upadacitinib hatte keine relevante Auswirkung auf die C_{max} von Atorvastatin oder auf die Plasmaexposition von ortho-Hydroxy-Atorvastatin (hauptsächlicher aktiver Metabolit von Atorvastatin). Bei gleichzeitiger Anwendung von Upadacitinib wird keine Dosisanpassung von CYP3A-Substraten oder von Rosuvastatin oder Atorvastatin empfohlen.

Ethinylestradiol, Levonorgestrel, Methotrexat oder Arzneimitteln, die als Substrate von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 oder CYP2D6 metabolisiert werden.

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

Frauen im gebärfähigen Alter

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

Schwangerschaft

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

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

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

Stillzeit

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

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

Upadacitinib sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

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

Fertilität

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

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

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

Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der FI)

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

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. AbbVie. A Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo and to Adalimumab in Participants With Psoriatic Arthritis Who Have an Inadequate Response to at Least One Non-Biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug [online]. 2021 [Zugriff: 15.02.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03104400>.
4. AbbVie Deutschland. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo and to Adalimumab in Subjects with Active Psoriatic Arthritis Who Have a History of Inadequate Response to at Least One Non-Biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (DMARD) – SELECT – PsA 1 [online]. [Zugriff: 15.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004130-24.
5. European Medicines Agency. Rinvoq; Assessment report; Procedure No. EMEA/H/C/004760/II/0004 [online]. 2020. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rinvoq>.
6. Abbvie. Rinvoq 15 mg Retardtabletten [online]. 2021 [Zugriff: 11.02.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
7. Amgen. Amgevita 20 mg/40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Amgevita 40 mg in einem Fertigen [online]. 2020 [Zugriff: 08.02.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Secukinumab (Psoriasis-Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse); Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 16.04.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-80_secukinumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ixekizumab (Psoriasis Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2018 [Zugriff: 22.06.2018]. URL: https://www.iqwig.de/download/A18-14_Ixekizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.

10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Filgotinib (rheumatoide Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 19.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-90_filgotinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_dwa-entwurf-fuer-version-6-0_v1-0.pdf.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
13. Armstrong AW, Banderas B, Foley C et al. Development and psychometric evaluation of the self-assessment of psoriasis symptoms (SAPS) - clinical trial and the SAPS - real world patient-reported outcomes. *J Dermatolog Treat* 2017; 28(6): 505-514. <https://dx.doi.org/10.1080/09546634.2017.1290206>.
14. Higgins JP, White IR, Wood AM. Imputation methods for missing outcome data in meta-analysis of clinical trials. *Clin Trials* 2008; 5(3): 225-239. <https://dx.doi.org/10.1177/1740774508091600>.
15. Mease P, Lertratanakul A, Anderson JK et al. Upadacitinib for psoriatic arthritis refractory to biologics: SELECT-PsA 2. *Ann Rheum Dis* 2020.
16. Lilly Deutschland. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 3A - Ixekizumab (Taltz) [online]. 2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2316/2018-02-16_Modul3A_Ixekizumab.pdf.
17. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand [online]. 2020. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/>.
18. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln Stand: Juli [online]. 2020. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2020Bund_Juli_2020.pdf.
19. Pfizer Pharma. Fachinformation Lantarel 2,5 mg, 7,5 mg, 10 mg Tabletten (Methotrexat). Stand: November 2019.
20. Hexal. MTX Hexal Tabletten [online]. 2020 [Zugriff: 04.03.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
21. Janssen-Cilag International. Fachinformation STELARA 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Ustekinumab). Stand Februar 2020.
22. UCB Pharma. Fachinformation Cimzia 200 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Certolizumab Pegol). Stand: Juli 2020.

23. Janssen Biologics. Fachinformation Simponi 50 mg Injektionslösung. Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze (Golimumab). Stand: Oktober 2020.
24. Janssen Biologics. Fachinformation Remicade 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Infliximab). Stand: Oktober 2020.
25. Eli Lilly Nederland. Fachinformation Taltz 80 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze /80 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Ixekizumab). Stand: Juni 2020.
26. Novartis Europharm. Fachinformation Cosentyx 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Secukinumab). Stand: September 2020.
27. Fresenius Kabi. Idacio 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/im Fertigpen [online]. 2020 [Zugriff: 04.03.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
28. Hexal. Fachinformation MTX HEXAL Tabletten (Methotrexat). Stand: Mai 2018.
29. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4.
30. Regierer AC, Weiß A, Baraliakos X et al. [RABBIT-SpA: a new disease register for axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis]. Z Rheumatol 2020; 79(2): 135-142. <https://dx.doi.org/10.1007/s00393-019-0613-z>.
31. Zweites Gesetz zur Umsetzung steuerlicher Hilfsmaßnahmen zur Bewältigung der Corona-Krise (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz). Bundesgesetzblatt Teil I 2020; (31): 1512-1516.
32. Pfizer Europe. Fachinformation Enbrel 25 mg/50 mg Injektionslösung im Fertigpen (Etanercept). Stand: September 2020.
33. Celltrion Healthcare. Remsima 120 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Remsima 120 mg Injektionslösung im Fertigpen [online]. 2020 [Zugriff: 05.03.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

Anhang A Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für SOCs und bevorzugte Bezeichnungen (Preferred Terms [PTs]) gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtrate SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib vs. Adalimumab (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Upadacitinib N = 355	Adalimumab N = 352
SELECT-PsA 1		
Gesamtrate UEs	272 (76,6)	272 (77,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	31 (8,7)	25 (7,1)
Leukopenie	14 (3,9)	4 (1,1)
Neutropenie	11 (3,1)	11 (3,1)
Herzerkrankungen	10 (2,8)	9 (2,6)
Augenerkrankungen	14 (3,9)	9 (2,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	61 (17,2)	65 (18,5)
Diarrhoe	15 (4,2)	16 (4,5)
Uebelkeit	12 (3,4)	11 (3,1)
Erbrechen	6 (1,7)	11 (3,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	28 (7,9)	39 (11,1)
Reaktion an der Injektionsstelle	0 (0)	10 (2,8)
Leber und Gallenerkrankungen	12 (3,4)	16 (4,5)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	192 (54,1)	167 (47,4)
Bronchitis	23 (6,5)	12 (3,4)
Gastroenteritis	10 (2,8)	9 (2,6)
Grippe	13 (3,7)	3 (0,9)
Nasopharyngitis	32 (9,0)	35 (9,9)
Atemwegsinfektion	13 (3,7)	5 (1,4)
Sinusitis	11 (3,1)	7 (2,0)
Infektion der oberen Atemwege	49 (13,8)	39 (11,1)
Harnwegsinfektion	19 (5,4)	15 (4,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	31 (8,7)	34 (9,7)
Untersuchungen	83 (23,4)	76 (21,6)
Alaninaminotransferase erhoelt	28 (7,9)	33 (9,4)
Aspartataminotransferase erhoelt	22 (6,2)	22 (6,3)
Kreatinphosphokinase im Blut erhoelt	42 (11,8)	25 (7,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstoerungen	30 (8,5)	28 (8,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	48 (13,5)	50 (14,2)
Rueckenschmerzen	8 (2,3)	10 (2,8)
Psoriasis arthropatica	12 (3,4)	12 (3,4)

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib vs. Adalimumab (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Upadacitinib N = 355	Adalimumab N = 352
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen	10 (2,8)	6 (1,7)
Erkrankungen des Nervensystems	37 (10,4)	45 (12,8)
Kopfschmerzen	19 (5,4)	21 (6,0)
Psychiatrische Erkrankungen	20 (5,6)	9 (2,6)
Schlaflosigkeit	11 (3,1)	1 (0,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	19 (5,4)	14 (4,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	16 (4,5)	9 (2,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	31 (8,7)	39 (11,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	33 (9,3)	46 (13,1)
Psoriasis	4 (1,1)	13 (3,7)
Gefaesserkrankungen	31 (8,7)	21 (6,0)
Hypertonie	24 (6,8)	12 (3,4)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 21: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib vs. Adalimumab

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Upadacitinib N = 355	Adalimumab N = 352
SELECT-PsA 1		
Gesamtrate SUEs^c	23 (6,5)	28 (8,0)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen c. Für SUEs erfüllten keine SOCs und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung. MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis;		

Tabelle 22: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib vs. Adalimumab (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Upadacitinib N = 355	Adalimumab N = 352
SELECT-PsA 1		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	16 (4,5)	23 (6,5)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	6 (1,7)	2 (0,6)
Herpes zoster	2 (0,6)	0 (0)
Tinea corporis	1 (0,3)	0 (0)
Genitaler Herpes	1 (0,3)	0 (0)
Infektion der unteren Atemwege	1 (0,3)	0 (0)
Pneumonie	0 (0)	1 (0,3)
Salmonellose	0 (0)	1 (0,3)
Sepsis	1 (0,3)	0 (0)
Infektion der oberen Atemwege	1 (0,3)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	3 (0,8)	3 (0,9)
Alopezie	0 (0)	2 (0,6)
Ekzem	1 (0,3)	0 (0)
Psoriasis	0 (0)	1 (0,3)
Psoriasis pustulosa	0 (0)	1 (0,3)
Ausschlag	1 (0,3)	0 (0)
Hautlaesion	1 (0,3)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (0,6)	3 (0,9)
Unwohlsein	1 (0,3)	1 (0,3)
Unerwunschte Arzneimittelwirkung	0 (0)	1 (0,3)
Ermuedung	0 (0)	1 (0,3)
Ueberempfindlichkeit an der Injektionsstelle	0 (0)	1 (0,3)
Urtikaria an der Injektionsstelle	0 (0)	1 (0,3)
Fieber	1 (0,3)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (0,3)	3 (0,9)
Schmerzen Oberbauch	0 (0)	1 (0,3)
Obstipation	0 (0)	1 (0,3)
Magengeschwuer mit Perforation	1 (0,3)	0 (0)
Haematochezie	0 (0)	1 (0,3)
Uebelkeit	0 (0)	1 (0,3)

Tabelle 22: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib vs. Adalimumab (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Upadacitinib N = 355	Adalimumab N = 352
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (0,3)	3 (0,9)
Leberfunktion anomal	0 (0)	1 (0,3)
Steatosis hepatis	0 (0)	1 (0,3)
Lebertoxizitaet	1 (0,3)	0 (0)
Pfortaderthrombose	0 (0)	1 (0,3)
Untersuchungen	0 (0)	4 (1,1)
Alaninaminotransferase erhoecht	0 (0)	2 (0,6)
Aspartataminotransferase erhoecht	0 (0)	2 (0,6)
Transaminasen erhoecht	0 (0)	1 (0,3)
Gewicht erhoecht	0 (0)	1 (0,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1 (0,3)	2 (0,6)
Psoriasis arthropathica	1 (0,3)	1 (0,3)
Rueckenschmerzen	0 (0)	1 (0,3)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (0,3)	2 (0,6)
Neuroendokrines Karzinom	1 (0,3)	0 (0)
Ovarialkrebs	0 (0)	1 (0,3)
Gebaermutterkrebs	0 (0)	1 (0,3)
Erkrankungen des Nervensystem	1 (0,3)	2 (0,6)
Amyotrophische Lateralsklerose	0 (0)	1 (0,3)
Hepatische Enzephalopathie	0 (0)	1 (0,3)
Lakunaerer Schlaganfall	1 (0,3)	0 (0)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,3)	0 (0)
Schlaflosigkeit	1 (0,3)	0 (0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdruese	0 (0)	1 (0,3)
Amenorrhoe	0 (0)	1 (0,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0)	1 (0,3)
Pulmonale Raumforderung	0 (0)	1 (0,3)
Gefaesserkrankungen	0 (0)	1 (0,3)
Vaskulitis	0 (0)	1 (0,3)

a. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Anhang B Ergänzende Darstellung des Endpunkts HAQ-DI

Tabelle 23: Ergebnisse zum Endpunkt körperlicher Funktionsstatus (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib vs. Adalimumab

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Upadacitinib		Adalimumab		Upadacitinib vs. Adalimumab RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
SELECT-PsA 1					
Morbidität					
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI, Verbesserung $\geq 0,35$) ^b	312	193 (61,9)	319	165 (51,7)	1,19 [1,04; 1,37]; 0,013
<p>a. RR, 95 %-KI und p-Wert aus einem generalisiertem linearen Modell adjustiert bezüglich DMARD-Behandlung zu Studienbeginn (ja, nein)</p> <p>b. fehlende Werte mittels NRI ersetzt</p> <p>DMARD: krankheitsmodifizierende antirheumatische Therapie; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; NRI: Non-Responder Imputation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>					

Anhang C Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Iking-Konert, Christof	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Herr Marius Grosser, Deutscher Psoriasis Bund e. V. (DPB)	ja	nein	nein	ja	ja	nein	ja
Anonym, Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e. V.	ja	nein	nein	nein	ja	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?