



IQWiG-Berichte – Nr. 1099

**Upadacitinib  
(ankylosierende Spondylitis) –  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A21-16  
Version: 1.0  
Stand: 28.04.2021

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Upadacitinib (ankylosierende Spondylitis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

01.02.2021

## **Interne Auftragsnummer**

A21-16

## **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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Jacqueline Detert, Templin

Das IQWiG dankt der medizinisch-fachlichen Beraterin für ihren Beitrag zur Dossierbewertung. Die Beraterin 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
- Nadia Abu Rajab
- Gertrud Egger
- Thomas Kaiser
- Stefan Kobza
- Ulrike Lampert
- Matthias Maiworm
- Ulrike Seay

**Schlagwörter:** Upadacitinib, Spondylitis Ankylosans, Nutzenbewertung

**Keywords:** Upadacitinib, Spondylitis – Ankylosing, Benefit Assessment

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>5</b>
<b>2.3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf die konventionelle Therapie nicht ausreichend angesprochen haben</b> .....	<b>5</b>
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	5
2.3.1.1 Ergebnisse .....	6
2.3.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	6
<b>2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die ungenügend auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt</b> .....	<b>7</b>
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	7
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	7
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	7
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung</b> .....	<b>8</b>
<b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> .....	<b>9</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)</b> .....	<b>9</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	9
3.1.2 Therapeutischer Bedarf .....	9
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	9
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
<b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)</b> .....	<b>13</b>
3.2.1 Behandlungsdauer .....	14
3.2.2 Verbrauch .....	14

3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	15
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	15
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	16
3.2.6	Versorgungsanteile.....	16
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>	<b>17</b>
<b>4.1</b>	<b>Zugelassene Anwendungsgebiete.....</b>	<b>17</b>
<b>4.2</b>	<b>Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>17</b>
<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>18</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....</b>	<b>19</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>20</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>29</b>
<b>Anhang A</b>	<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen) .....</b>	<b>31</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Upadacitinib .....	3
Tabelle 3: Upadacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	4
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Upadacitinib .....	5
Tabelle 5: Upadacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	8
Tabelle 6: Upadacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	17
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	18
Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	19

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
bDMARD	Biologic Disease modifying Antirheumatic Drug (biologisches Antirheumatikum)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NSAR	nicht steroidales Antirheumatikum
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

## **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.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte 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 umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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](http://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

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]</li> </ul>
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 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.

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 <sup>a</sup>
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf die konventionelle Therapie nicht ausreichend angesprochen haben	ein TNF- $\alpha$ -Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab oder Certolizumab pegol) oder ein IL17-Inhibitor (Secukinumab)
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die ungenügend auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt	der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum: TNF- $\alpha$ -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder IL17-Inhibitor (Secukinumab)

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
bDMARD: biologisches Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IL: Interleukin;  
TNF: Tumornekrosefaktor

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.

#### Ergebnisse

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Upadacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde keine relevante Studie identifiziert.

Der pU legt für Fragestellung 1 Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studie (RCT) SELECT-AXIS-1 vor. Dabei handelt es sich um eine ausschließlich placebokontrollierte RCT. Sie ist nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens geeignet. Für Fragestellung 2 legt der pU keine Studien vor.

Der pU hat somit keine Studien vorgelegt, in denen Upadacitinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen wird. Damit ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

### **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:

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

Tabelle 3: Upadacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

<b>Indikation</b>	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>
erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf die konventionelle Therapie nicht ausreichend angesprochen haben	ein TNF- $\alpha$ -Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab oder Certolizumab pegol) oder ein IL17-Inhibitor (Secukinumab)	Zusatznutzen nicht belegt
erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die ungenügend auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt	der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum: TNF- $\alpha$ -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder IL17-Inhibitor (Secukinumab)	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. bDMARD: biologisches Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IL: Interleukin; TNF: Tumornekrosefaktor		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Upadacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.

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 <sup>a</sup>
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf die konventionelle Therapie nicht ausreichend angesprochen haben	ein TNF- $\alpha$ -Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab oder Certolizumab pegol) oder ein IL17-Inhibitor (Secukinumab)
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die ungenügend auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt	der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum: TNF- $\alpha$ -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder IL17-Inhibitor (Secukinumab)

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
bDMARD: biologisches Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IL: Interleukin;  
TNF: Tumornekrosefaktor

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in beiden Fragestellungen. Er wählt aber nicht explizit einen der möglichen Wirkstoffe für seine Bewertung aus.

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: Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf die konventionelle Therapie nicht ausreichend angesprochen 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 relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Upadacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Der pU gibt ebenfalls an, keine relevanten Studien für die vorliegende Fragestellung identifiziert zu haben. Er legt für Fragestellung 1 dennoch Ergebnisse einer Studie (SELECT-AXIS-1) vor. Er zieht diese Studie aber nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran, sondern stellt die Ergebnisse lediglich ergänzend dar. Das Vorgehen des pU ist sachgerecht.

Bei der Studie SELECT-AXIS-1 handelt es sich um eine placebokontrollierte RCT. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die ein unzureichendes Ansprechen auf eine Therapie mit nicht steroidalen Antirheumatika (NSARs) zeigten oder eine Unverträglichkeit gegenüber diesen hatten [3]. Sie wurden 1:1 auf eine Behandlung mit Upadacitinib 15 mg einmal täglich oder Placebo randomisiert. Nach 14 Wochen wurden die Patientinnen und Patienten des Placeboarms mit Upadacitinib weiter behandelt. Da in der Studie somit kein Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt wurde und die Behandlungsdauer der kontrollierten Studienphase nur 14 Wochen beträgt, ist sie für die Bewertung des Zusatznutzens nicht relevant.

### **2.3.1.1 Ergebnisse**

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

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

### **2.3.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Der pU hat keine Daten vorgelegt, die für die Ableitung eines Zusatznutzens bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf die konventionelle Therapie nicht ausreichend angesprochen haben, geeignet sind. Ein Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

## **2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die ungenügend auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt**

### **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 legt für diese Fragestellung ebenfalls keine Daten vor.

### **2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

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

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

### **2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Der pU hat keine Daten vorgelegt, die für die Ableitung eines Zusatznutzens bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die ungenügend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt, geeignet sind. Ein Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

## 2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Upadacitinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Upadacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf die konventionelle Therapie nicht ausreichend angesprochen haben	ein TNF- $\alpha$ -Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab oder Certolizumab pegol) oder ein IL17-Inhibitor (Secukinumab)	Zusatznutzen nicht belegt
erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die ungenügend auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt	der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum: TNF- $\alpha$ -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder IL17-Inhibitor (Secukinumab)	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. bDMARD: biologisches Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IL: Interleukin; TNF: Tumornekrosefaktor		

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU.

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 B, Abschnitt 3.2)**

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

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Der pU stellt die ankylosierende Spondylitis nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach wird Upadacitinib zur Behandlung der aktiven ankylosierenden Spondylitis bei erwachsenen Patientinnen und Patienten angewendet, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben [4].

Gemäß der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie unterteilt sich die Zielpopulation wie folgt.

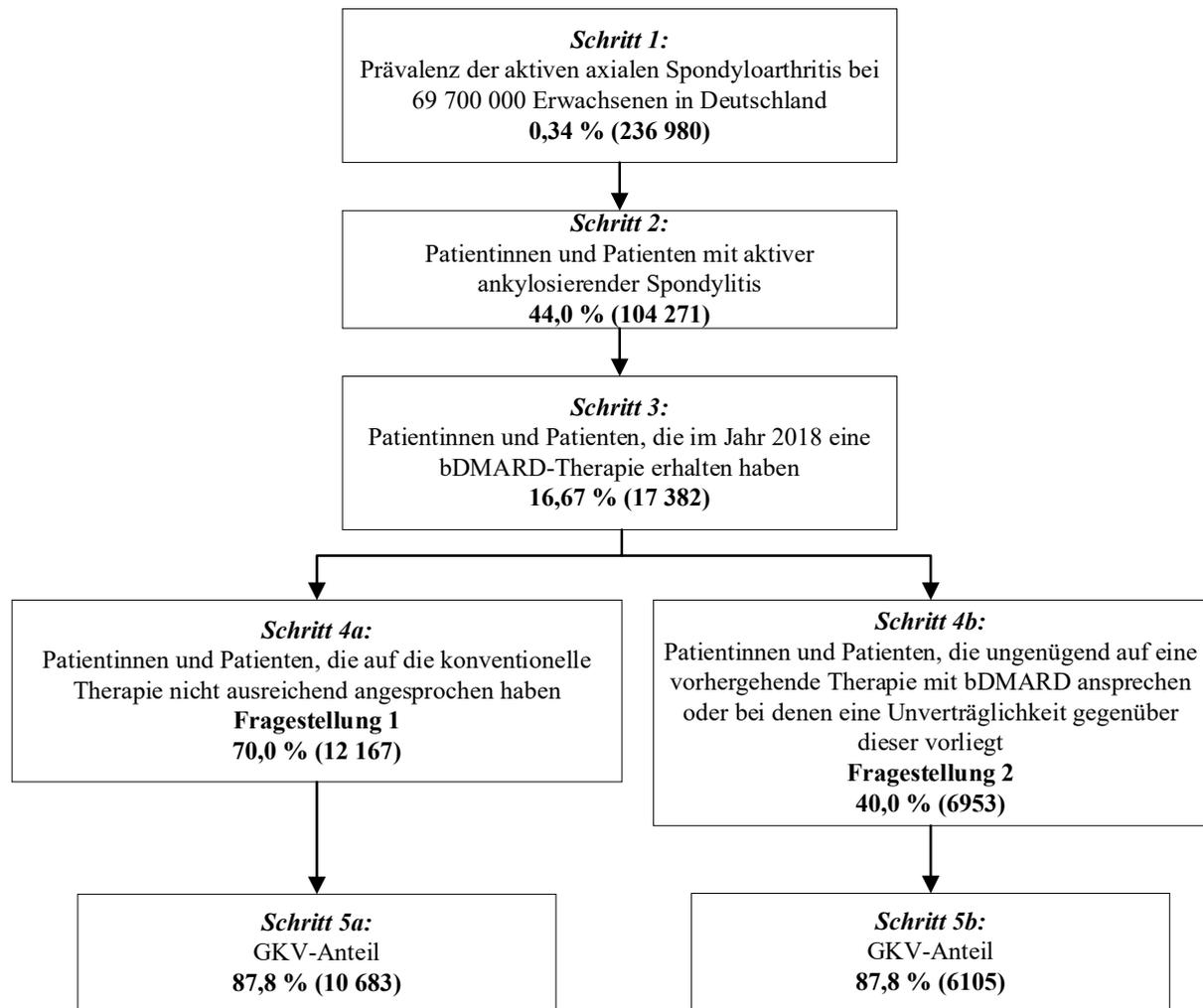
- erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf die konventionelle Therapie nicht ausreichend angesprochen haben (Fragestellung 1)
- erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die ungenügend auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt (Fragestellung 2)

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Laut pU besteht ein hoher Bedarf an innovativen Therapiealternativen, die eine Langzeittherapie bei stabiler Krankheitskontrolle und einem akzeptablen Sicherheitsprofil ermöglichen. Hierzu führt der pU aus, dass bisher keine Behandlungsoption zur Verfügung steht, mit der eine Remission oder niedrige Krankheitsaktivität bei allen Patientinnen und Patienten dauerhaft erreicht werden kann.

##### **3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern  
bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GKV: gesetzliche Krankenversicherung  
Abbildung 1: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

Der pU stützt seine Herleitung auf eine Routinedatenanalyse aus dem Nutzenbewertungsverfahren zu Ixekizumab aus dem Jahr 2020 in der Indikation axiale Spondyloarthritis [5]. Weitere Annahmen und Anteile zur Ermittlung der Zielpopulation entnimmt er ebenfalls diesem damaligen Verfahren.

### **Schritt 1: Prävalenz der aktiven axialen Spondyloarthritis bei Erwachsenen in Deutschland**

In dem damaligen Nutzenbewertungsverfahren zu Ixekizumab wurde eine Routinedatenanalyse vorgelegt, die auf der Forschungsdatenbank der TeamGesundheit GmbH basiert [5]. Die Datenbank beinhaltet anonymisierte Datensätze ambulanter und stationärer Patientinnen und Patienten mehrerer Betriebskrankenkassen, für die für das Jahr 2018 Daten von ca. 4 Millionen Versicherten vorlagen. Für die Analyse wurde eine Einschränkung auf Erwachsene

vorgenommen, deren Anzahl 3 440 507 betrug und deren Verteilung nach Alter und Geschlecht repräsentativ für die Versicherten der GKV war [5].

Auf Basis der für die Auswertung definierten Einschlusskriterien wurde eine Anzahl von 11 689 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit gesicherter Diagnose einer axialen Spondyloarthritis für den Beobachtungszeitraum von 01.01.2018 bis 31.12.2018 angegeben [5]. Diese Anzahl wurde ins Verhältnis zu der Anzahl aller Erwachsenen (3 440 507, siehe oben) gesetzt, aus der sich eine Prävalenz der axialen Spondyloarthritis von 0,34 % ergab. Der pU überträgt die Prävalenz auf die erwachsene Gesamtbevölkerung Deutschlands im Jahr 2021 (laut pU 69 700 000 Personen) und ermittelt somit eine Anzahl von 236 980 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit der Diagnose axiale Spondyloarthritis.

### **Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis**

Der pU zieht eine Publikation von Braun et al. aus dem Jahr 2019 zu Patientinnen und Patienten mit axialer Spondyloarthritis in der Primärversorgung heran [6]. Von insgesamt 199 Patientinnen und Patienten mit Diagnose einer axialen Spondyloarthritis wiesen 44 % eine ankylosierende Spondylitis auf. Der pU überträgt diesen Anteilswert auf das Ergebnis aus Schritt 1 und ermittelt insgesamt eine Anzahl von 104 271 Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis.

### **Schritt 3: Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2018 eine bDMARD-Therapie erhalten haben**

Der pU zieht aus der Routinedatenanalyse aus Schritt 1 einen Anteilswert von 16,67 % mit einer bDMARD-Behandlung heran. Diese Angabe basiert auf Verordnungszahlen von bDMARDs bei Patientinnen und Patienten mit Diagnose axiale Spondyloarthritis. Der pU legt diesen Anteilswert zugrunde, um die Anzahl der Patientinnen und Patienten zu bestimmen, die auf eine Erstlinientherapie unzureichend angesprochen haben. Der pU überträgt den Anteilswert von 16,67 % auf das Ergebnis aus Schritt 2 und ermittelt insgesamt eine Anzahl von 17 382 Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis unter bDMARD-Therapie.

### **Schritt 4: Aufteilung nach Fragestellungen**

#### ***Schritt 4a: Patientinnen und Patienten, die auf die konventionelle Therapie nicht ausreichend angesprochen haben (Fragestellung 1)***

Der pU operationalisiert ein unzureichendes Ansprechen auf eine konventionelle Therapie über die Behandlung mit einem ersten TNF- $\alpha$ -Inhibitor. Den Anteil der zugehörigen Patientinnen und Patienten entnimmt der pU dem Dossier zum Nutzenbewertungsverfahren zu Ixekizumab [5]. Von der darin angegebenen Spanne von 60,0 % bis 70,0 % verwendet der pU nur den Anteilswert von 70,0 %, da für den Beschluss zu dem Nutzenbewertungsverfahren zu Ixekizumab [7,8] nur diese obere Grenze akzeptiert wurde. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 3 ergibt sich laut pU eine Anzahl von 12 167 Patientinnen und Patienten für die Fragestellung 1.

***Schritt 4b: Patientinnen und Patienten, die ungenügend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt (Fragestellung 2)***

Auch für den Anteil der Patientinnen und Patienten, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt, greift der pU auf die Literaturangaben im Dossier zu Ixekizumab [5] zurück. Er verweist darauf, dass in dem damaligen Verfahren der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht oder nur unzureichend auf die Therapie mit einem TNF- $\alpha$ -Inhibitor ansprechen, mit 30,0 % bis 40,0 % angegeben wurde. Entsprechend dem Vorgehen in Schritt 4a berücksichtigt der pU in seiner Herleitung nur die obere Grenze von 40,0 % und verweist auf den Beschluss zu dem Nutzenbewertungsverfahren zu Ixekizumab [7]. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 3 ergibt sich laut pU eine Anzahl von 6953 Patientinnen und Patientin für die Fragestellung 2.

**Schritte 5a und 5b: GKV-Anteil**

Laut pU liegt der GKV-Anteil bei 87,8 %. Diesen überträgt er jeweils auf die Ergebnisse aus den Schritten 4a und 4b und ermittelt für die Fragestellung 1 eine Anzahl von 10 683 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und für die Fragestellung 2 eine Anzahl von 6105 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

**Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Durch Summierung der Ergebnisse zu den Fragestellungen 1 und 2 weist der pU insgesamt eine Anzahl von 16 788 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus.

**Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Im Folgenden werden maßgebliche Unsicherheiten aufgeführt (siehe auch Dossierbewertung zu Ixekizumab [9]).

***Zu Schritt 1***

Durch die Einschlusskriterien der Routinedatenanalyse ist eine tendenzielle Unterschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit aktiver axialer Spondyloarthritis möglich, da Patientinnen und Patienten unberücksichtigt bleiben, die ihre erste Diagnose im Jahr 2018 und die 2. Diagnose im Folgejahr erhalten haben.

***Zu Schritt 3***

Der vom pU veranschlagte Anteilswert von 16,67 % bezieht sich nicht ausschließlich auf Patientinnen und Patienten mit ankylosierender Spondylitis, sondern auch auf Patientinnen und Patienten mit anderen Formen der axialen Spondyloarthritis, die in die Auswertung eingeschlossen wurden. Es ist unklar, inwieweit der Anteilswert bei Berücksichtigung von ausschließlich Patientinnen und Patienten mit ankylosierender Spondylitis abweicht. Der Anteilswert ist daher mit Unsicherheit behaftet.

Aufgrund der Operationalisierung bleiben zudem diejenigen Patientinnen und Patienten für die Fragestellung 1 unberücksichtigt, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, jedoch (noch) nicht auf bDMARD umgestellt wurden.

#### ***Zu Schritt 4b***

Der Anteilswert von 40,0 % bezieht sich auf das Krankheitsbild der Spondyloarthritis [10], in der auch die periphere Spondyloarthritis sowie die nicht röntgenologische axiale Spondyloarthritis enthalten sind, die nicht Teil des vorliegenden Anwendungsgebiets sind. Der Anteilswert ist daher mit Unsicherheit behaftet.

#### ***Gesamtfazit und Einordnung in bisherige Verfahren***

Auf Grundlage der im Dossier herangezogenen Quellen und des Vorgehens des pU ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation tendenziell unterschätzt. Je Fragestellung liegen die vom pU angegebenen Patientenzahlen lediglich geringfügig niedriger als im letzten Verfahren im vorliegenden Anwendungsgebiet (obere Grenzen im Dossier zu Ixekizumab [5]: 10 700 Patientinnen und Patienten für die Fragestellung 1, 6114 Patientinnen und Patienten für die Fragestellung 2). Die Abweichung ist ausschließlich auf geringfügige Unterschiede in der Annahme der Anzahl Erwachsener in der GKV zurückzuführen. Die vom pU vorgelegten Patientenzahlen stellen somit die zuletzt vom G-BA im Beschluss zu Ixekizumab [8] angegebenen Patientenzahlen (ca. 10 700 Patientinnen und Patienten für die Fragestellung 1, ca. 6100 Patientinnen und Patienten für die Fragestellung 2) nicht infrage. Diese Anzahlen sind als Mindestanzahlen zu verstehen [7,11]. Maßgeblich für diese Bewertung ist, dass in der Routinedatenanalyse Patientinnen und Patienten unberücksichtigt blieben, die ihre 1. Diagnose im Jahr 2018 und die 2. Diagnose im Folgejahr erhielten. Für die Population der Fragestellung 1 trägt zusätzlich zur Unterschätzung bei, dass insbesondere Patientinnen und Patienten, die (noch) nicht auf bDMARD umgestellt wurden, in der Routinedatenanalyse keine Berücksichtigung finden.

#### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Laut pU kann eine Prognose der Prävalenz- und Inzidenzraten der Literatur nicht entnommen werden. Er rechnet mit gleichbleibenden Raten für die ankylosierende Spondylitis, sodass sich die Patientenzahlen nur geringfügig aufgrund der sich verändernden Anzahl Erwachsener in der Gesamtbevölkerung ändern.

#### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 6 in Verbindung mit Tabelle 7.

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

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

Der G-BA hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien für die einzelnen Fragestellungen benannt:

- für erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf die konventionelle Therapie nicht ausreichend angesprochen haben (Fragestellung 1): ein TNF- $\alpha$ -Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab oder Certolizumab pegol) oder ein IL17-Inhibitor (Secukinumab)
- für erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die ungenügend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt (Fragestellung 2):  
der Wechsel auf ein anderes bDMARD: TNF- $\alpha$ -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder IL17-Inhibitor (Secukinumab)

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

### 3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen weitestgehend den Fachinformationen [4,12-17].

Der Fachinformation von Certolizumab pegol (Stand Juli 2020) ist zu entnehmen, dass bei Patientinnen und Patienten mit anhaltender Remission eine reduzierte Erhaltungsdosis von 200 mg alle 4 Wochen in Betracht gezogen werden kann [13]. Demnach ergeben sich für die Untergrenze unter Berücksichtigung einer Spanne weniger Behandlungstage.

Für alle Arzneimittel geht der pU von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist nachvollziehbar.

### 3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind weitestgehend nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [4,12-17].

Unter Berücksichtigung der Fachinformation von Certolizumab pegol [13] kann bei anhaltender Remission ein geringerer Verbrauch anfallen als vom pU ausgewiesen.

Für Golimumab setzt der pU einen Verbrauch sowohl für Patientinnen und Patienten mit einem Gewicht von  $\leq 100$  kg (50 mg) als auch für Patientinnen und Patienten mit einem Gewicht  $> 100$  kg (Dosiserhöhung auf 100 mg, wenn nach 3 oder 4 Dosen kein ausreichendes klinisches Ansprechen erzielt wurde und unter Berücksichtigung des erhöhten Risikos für bestimmte

schwerwiegende Nebenwirkungen [15]) an. Unter Zugrundelegung eines durchschnittlichen Körpergewichts eines Erwachsenen von 77 kg gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [18] werden in der vorliegenden Bewertung ausschließlich die Angaben des pU basierend auf einem Körpergewicht von  $\leq 100$  kg dargestellt und bewertet.

Der Verbrauch von Infliximab als Infusionslösung wird in Abhängigkeit des Körpergewichts ermittelt [16]. Dies wird vom pU unter Zugrundelegung des durchschnittlichen Körpergewichts eines Erwachsenen von 77 kg [18] berücksichtigt.

### **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 den abgesenkten und bis zum 31.12.2020 befristeten Mehrwertsteuersatz von 16 % (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz [19]).

Für Etanercept und Infliximab ergeben sich bei Berechnung abzugsfähiger Rabatte auf Grundlage des Festbetrags 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.

### **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 [4,12-16].

Der pU führt für Adalimumab, Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab und Infliximab Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen auf, die gemäß Fachinformationen [12-16] 1-malig vor Behandlungsbeginn durchgeführt werden sollten, wie beispielsweise die Untersuchung auf das Vorliegen einer Hepatitis-B-Infektion. Für Upadacitinib setzt der pU die Leistungen ebenfalls 1-malig an, obwohl einige gemäß Fachinformation [4] auch mehrfach während der Behandlung durchgeführt werden sollen. Zusätzlich veranschlagt der pU keine Kosten für beispielsweise den Test auf Hepatitis C, der ebenfalls gemäß Fachinformation erfolgen soll.

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 [20] abzuleiten. Zuschläge gemäß Hilfstaxe fallen für diese Präparate nicht an.

### 3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Upadacitinib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 15 402,68 €. Diese bestehen aus Arzneimittelkosten sowie aus Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Arzneimittelkosten sind plausibel, die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen hingegen weichen von den Angaben des pU ab.

Die Angaben des pU zu den von ihm berechneten Kosten sind in Tabelle 8 dargestellt.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien beinhalten bis auf Secukinumab Arzneimittelkosten sowie Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und – für Infliximab – Kosten gemäß Hilfstaxe. Für Secukinumab bestehen die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten ausschließlich aus Arzneimittelkosten.

Für Adalimumab, Certolizumab pegol und Golimumab sind die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten plausibel. Die Arzneimittelkosten für Etanercept und Infliximab liegen niedriger als vom pU angegeben, wenn Rabatte auf Grundlage des Festbetrags abgezogen werden.

Bei Berücksichtigung einer niedrigeren Anzahl an Behandlungstagen für Certolizumab pegol (siehe Abschnitt 3.2.1) können auch niedrigere Arzneimittelkosten entstehen als vom pU ausgewiesen.

Die Angaben des pU zu den Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen sind teilweise nachvollziehbar. Für die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie (außer Secukinumab) führt der pU Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen auf, die 1-malig vor Behandlungsbeginn anfallen.

Die Angaben des pU zu den Kosten gemäß Hilfstaxe sind für die von ihm gewählten Präparate plausibel. Wird abweichend Infliximab subkutan verabreicht, so sind keine Kosten gemäß Hilfstaxe und auch keine Kosten für eine ambulante Betreuung mit einer Dauer von mehr als 2 Stunden anzusetzen.

Für Secukinumab sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten plausibel.

### 3.2.6 Versorgungsanteile

Gemäß Angaben des pU kann eine quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile und deren Entwicklung für Upadacitinib mangels belastbarer Daten derzeit nicht erfolgen, da vielfältige Einflussfaktoren berücksichtigt werden müssen. Angaben zu Kontraindikationen, Therapieabbrüchen und Patientenpräferenzen liefert der pU nicht.

## 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 ankylosierenden Spondylitis bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Upadacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf die konventionelle Therapie nicht ausreichend angesprochen haben	ein TNF- $\alpha$ -Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab oder Certolizumab pegol) oder ein IL17-Inhibitor (Secukinumab)	Zusatznutzen nicht belegt
erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die ungenügend auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt	der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum: TNF- $\alpha$ -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder IL17-Inhibitor (Secukinumab)	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. bDMARD: biologisches Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IL: Interleukin; TNF: Tumornekrosefaktor		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Upadacitinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben	16 788	Auf Grundlage der im Dossier herangezogenen Quellen und des Vorgehens des pU ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation tendenziell unterschätzt.
	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf die konventionelle Therapie nicht ausreichend angesprochen haben (Fragestellung 1)	10 683	Je Fragestellung weichen die Angaben des pU lediglich geringfügig von den zuletzt vom G-BA im Beschluss zu Ixekizumab [8] angegebenen Patientenzahlen ab. Diese Anzahlen sind als Mindestanzahlen zu verstehen [7,11]. Maßgeblich für diese Bewertung ist, dass in der Routinedatenanalyse Patientinnen und Patienten unberücksichtigt blieben, die ihre 1. Diagnose im Jahr 2018 und die 2. Diagnose im Folgejahr erhielten. Für die Population der Fragestellung 1 trägt zusätzlich zur Unterschätzung bei, dass insbesondere Patientinnen und Patienten, die (noch) nicht auf bDMARD umgestellt wurden, in der Routinedatenanalyse keine Berücksichtigung finden.
	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die ungenügend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt (Fragestellung 2)	6105	
<p>a. Angaben des pU bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a, b</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Upadacitinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit	15 222,24	180,44	0	15 402,68	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel, die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen hingegen weichen von den Angaben des pU ab.
Adalimumab	aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben	11 202,51	180,44	0	11 382,95	Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten sind für Adalimumab, Certolizumab pegol und Golimumab plausibel. Bei Berücksichtigung einer niedrigeren Anzahl an Behandlungstagen für Certolizumab pegol können auch niedrigere Arzneimittelkosten entstehen als vom pU ausgewiesen. Die Arzneimittelkosten für Etanercept und Infliximab liegen niedriger als vom pU angegeben, wenn Rabatte auf Grundlage des Festbetrags abgezogen werden. Die Angaben des pU zu den Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen sind teilweise nachvollziehbar. Die Angaben des pU zu den Kosten gemäß Hilfstaxe sind für die von ihm gewählten Präparate plausibel. Wird abweichend Infliximab subkutan verabreicht, so sind keine Kosten gemäß Hilfstaxe und auch keine Kosten für eine ambulante Betreuung mit einer Dauer von mehr als 2 Stunden anzusetzen. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für Secukinumab sind plausibel.
Certolizumab pegol		19 278,85	180,44	0	19 459,29	
Etanercept		17 900,56	180,44	0	18 081,00	
Golimumab		20 414,24	180,44	0	20 594,68	
Infliximab		17 682,76– 23 667,69	496,80– 603,87	461,50– 617,70	18 641,06– 24 889,26	
Secukinumab		10 082,60– 20 165,20	0	0	10 082,60– 20 165,20	
<p>a. Angaben des pU  b. Die Angaben beruhen auf einem Mehrwertsteuersatz von 16 %.  GKV: gesetzliche Krankenversicherung; 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/mm<sup>3</sup>, einer absoluten Neutrophilenzahl (ANC) von weniger als 1.000 Zellen/mm<sup>3</sup> oder einem Hämoglobinspiegel von weniger als 8 g/dl nicht begonnen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der FI).*

##### ***Behandlungsunterbrechung***

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

*Eine Unterbrechung der Behandlung kann erforderlich sein, bis die in Tabelle 1 der FI (Tabelle 3-14) 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 <sup>3</sup> 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 <sup>3</sup> 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  $\leq 1$  % der Patienten eine absolute Neutrophilenzahl (ANC) von  $< 1 \times 10^9$  Zellen/l, eine absolute Lymphozytenzahl (ALC) von  $< 0,5 \times 10^9$  Zellen/l und ein Hämoglobinwert von  $< 8$  g/dl berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der FI). Bei Patienten, bei denen im Rahmen routinemäßiger Untersuchungen eine ANC von  $< 1 \times 10^9$  Zellen/l, eine ALC von  $< 0,5 \times 10^9$  Zellen/l oder ein Hämoglobinwert von  $< 8$  g/dl beobachtet wird, sollte mit der Behandlung nicht begonnen werden bzw. sollte die Behandlung vorübergehend unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.2 der FI).*

### *Kardiovaskuläres Risiko*

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

### *Lipide*

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

### *Anstieg der Lebertransaminasen*

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

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

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

### *Venöse Thromboembolie*

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

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

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

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

#### *Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A4-Inhibitoren*

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

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

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

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

*Potentielle Auswirkungen von Upadacitinib auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel*

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

*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. Van der Heijde D, Song IH, Pangan AL et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial. Lancet 2019; 394(10214): 2108-2117. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32534-6](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32534-6).
4. Abbvie. Rinvoq 15mg Retardtabletten [online]. 2021 [Zugriff: 08.02.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
5. Lilly Deutschland. Ixekizumab (Taltz); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 12.11.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/570/#dossier>.
6. Braun J, Mosch T, Fischer I et al. Identifikation von Patienten mit axialer Spondyloarthritis in der Primärversorgung (AWARE-Studie). Z Rheumatol 2019; 78(6): 568-576. <https://dx.doi.org/10.1007/s00393-018-0550-2>.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ixekizumab (neues Anwendungsgebiet: Axiale Spondyloarthritis) [online]. 2021. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7241/2021-01-21\\_AM-RL-XII\\_Ixekizumab\\_D-569\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7241/2021-01-21_AM-RL-XII_Ixekizumab_D-569_TrG.pdf).
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ixekizumab (neues Anwendungsgebiet: Axiale Spondyloarthritis) [online]. 2021. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4668/2021-01-21\\_AM-RL-XII\\_Ixekizumab\\_D-569.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4668/2021-01-21_AM-RL-XII_Ixekizumab_D-569.pdf).
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ixekizumab (axiale Spondyloarthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 02.11.2020]. URL: [https://www.iqwig.de/download/A20-66\\_Ixekizumab\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A20-66_Ixekizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).

10. Menegatti S, Bianchi E, Rogge L. Anti-TNF therapy in spondyloarthritis and related diseases, impact on the immune system and prediction of treatment responses. *Front Immunol* 2019; 10: 382. <https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2019.00382>.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ixekizumab (axiale Spondyloarthritis) – Addendum zum Auftrag A20-66 [online]. 2021 [Zugriff: 26.01.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/download/g20-32\\_ixekizumab\\_addendum-zum-auftrag-a20-66\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/g20-32_ixekizumab_addendum-zum-auftrag-a20-66_v1-0.pdf).
12. Fresenius Kabi. Idacio 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/im Fertigpen [online]. 2020 [Zugriff: 08.02.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
13. U. C. B. Pharma. Fachinformation Cimzia 200 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Certolizumab Pegol). Stand: Juli. 2020.
14. Pfizer Europe. Fachinformation Enbrel 25 mg/50 mg Injektionslösung im Fertigpen (Etanercept). Stand: September. 2020.
15. Janssen Biologics. Fachinformation Simponi 50 mg Injektionslösung. Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze (Golimumab). Stand: Oktober. 2020.
16. Janssen Biologics. Fachinformation Remicade 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Infliximab). Stand: Oktober. 2020.
17. Novartis Europharm. Fachinformation Cosentyx 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Secukinumab). Stand: September. 2020.
18. 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](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4).
19. Zweites Gesetz zur Umsetzung steuerlicher Hilfsmaßnahmen zur Bewältigung der Corona-Krise (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz). *Bundesgesetzblatt Teil I* 2020; (31): 1512-1516.
20. Celltrion Healthcare. Remsima 120 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Remsima 120 mg Injektionslösung im Fertigpen [online]. 2020 [Zugriff: 04.02.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

## **Anhang A 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 der Beraterin 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](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

<b>Name</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2</b>	<b>Frage 3</b>	<b>Frage 4</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>	<b>Frage 7</b>
Detert, Jacqueline	ja	ja	ja	nein	ja	nein	nein

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte 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 umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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?