



IQWiG-Berichte – Nr. 1468

**Upadacitinib
(nicht röntgenologische axiale
Spondyloarthritis) –**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A22-92
Version: 1.0
Stand: 29.11.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Upadacitinib (nicht röntgenologische axiale Spondyloarthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

29.08.2022

Interne Auftragsnummer

A22-92

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

- Jacqueline Detert, Rheumatologisch-immunologische Praxis 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.

Beteiligung von Betroffenen

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Eberhard Bärthel.

Das IQWiG dankt dem Betroffenen für seine Beteiligung an dem schriftlichen Austausch über Krankheitserleben, Therapieerfahrungen und Behandlungsziele. Der Betroffene war nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Bent Müller
- Nadia Abu Rajab
- Ulrich Grouven
- Simone Heß
- Ana Liberman
- Katrin Nink
- Sabine Ostlender

Schlagwörter

Upadacitinib, Spondylitis Ankylosans, Nutzenbewertung

Keywords

Upadacitinib, Spondylitis – Ankylosing, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Hintergrund.....	1
1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet	1
1.2 Verlauf des Projekts.....	1
1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....	3
Teil I: Nutzenbewertung	I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

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

Upadacitinib wird angewendet zur Behandlung der aktiven nicht röntgenologischen axialen Spondyloarthritis bei erwachsenen Patienten mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die unzureichend auf nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben.

1.2 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 erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.08.2022 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 einer externen Sachverständigen (einer Beraterin 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.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte

sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.3 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).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, plus Anhänge in Teil I. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 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
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <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)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA¹). Kommentare zum Dossier und 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.

¹ Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung einer externen Sachverständigen (einer medizinisch-fachlichen Beraterin) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 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 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
Detert, Jacqueline	ja	ja	ja	nein	ja	nein	nein

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?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung	I.7
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.8
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.9
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.10
I 6 Literatur	I.11
I Anhang A Suchstrategien	I.12
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.13

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Upadacitinib.....	I.5
Tabelle 3: Upadacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.6
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Upadacitinib.....	I.7
Tabelle 5: Upadacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.10

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CRP	C-reaktives Protein
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MRT	Magnetresonanztomografie
NSAR	nicht steroidale Antirheumatika
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

I 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 Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.08.2022 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Upadacitinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit aktiver nicht röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die unzureichend auf nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Upadacitinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit aktiver nicht röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und / oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die unzureichend auf nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben.	ein TNF- α -Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Golimumab oder Certolizumab pegol) ^b
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Nach einem Versagen eines TNF- α -Inhibitors ist ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse angezeigt. CRP: C-reaktives Protein; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MRT: Magnetresonanztomografie; NSAR: nicht steroidale Antirheumatika; TNF: Tumornekrosefaktor	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

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 übereinstimmend mit dem pU keine relevante Studie identifiziert.

Da für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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 mit aktiver nicht röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und / oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die unzureichend auf nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben.	ein TNF- α -Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Golimumab oder Certolizumab pegol) ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Nach einem Versagen eines TNF-α-Inhibitors ist ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse angezeigt. CRP: C-reaktives Protein; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MRT: Magnetresonanztomografie; NSAR: nicht steroidale Antirheumatika; TNF: Tumornekrosefaktor</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Upadacitinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit aktiver nicht röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und / oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die unzureichend auf nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Upadacitinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit aktiver nicht röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und / oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die unzureichend auf nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben.	ein TNF- α -Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Golimumab oder Certolizumab pegol) ^b
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Nach einem Versagen eines TNF- α -Inhibitors ist ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse angezeigt. CRP: C-reaktives Protein; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MRT: Magnetresonanztomografie; NSAR: nicht steroidale Antirheumatika; TNF: Tumornekrosefaktor	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

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.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Upadacitinib (Stand zum 04.07.2022)
- bibliografische Recherche zu Upadacitinib (letzte Suche am 05.07.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Upadacitinib (letzte Suche am 05.07.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Upadacitinib (letzte Suche am 05.07.2022)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Upadacitinib (letzte Suche am 13.09.2022), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

Der pU gibt ebenfalls an, keine relevanten Studien für die vorliegende Fragestellung identifiziert zu haben. Er legt dennoch Ergebnisse der placebokontrollierten Studie SELECT-AXIS 2 vor [1]. Er zieht diese Studie jedoch nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran, sondern stellt die Ergebnisse lediglich ergänzend dar. Das Vorgehen des pU ist sachgerecht.

Bei der Studie SELECT-AXIS 2 handelt es sich um eine placebokontrollierte RCT. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver nicht röntgenologische axiale Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, die ein unzureichendes Ansprechen auf eine Therapie mit NSARs zeigten oder für welche eine Therapie mit NSARs nicht angezeigt bzw. nicht geeignet ist. Die Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1 zur Behandlung mit Upadacitinib 15 mg 1-mal täglich oder Placebo randomisiert zugeteilt.

Da in der Studie kein Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt wurde, ist diese für die Bewertung des Zusatznutzens nicht relevant.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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 ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit aktiver nicht röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und / oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die unzureichend auf nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben.	ein TNF- α -Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Golimumab oder Certolizumab pegol) ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Nach einem Versagen eines TNF-α-Inhibitors ist ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse angezeigt. CRP: C-reaktives Protein; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MRT: Magnetresonanztomografie; NSAR: nicht steroidale Antirheumatika; TNF: Tumornekrosefaktor</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

1. Deodhar A, Van den Bosch F, Poddubnyy D et al. Upadacitinib for the treatment of active non-radiographic axial spondyloarthritis (SELECT-AXIS 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2022; 400(10349): 369-379.
[https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01212-0](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01212-0).

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Upadacitinib

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
(spondylarthritis OR axial) AND (upadacitinib OR ABT-494)

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(spondylarthritis OR axial) AND (upadacitinib* OR ABT-494 OR ABT494 OR (ABT 494))

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
(spondylarthritis OR axial) AND (upadacitinib OR ABT-494 OR ABT494 OR ABT 494)

I Anhang B 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) entnommen.

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

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

Die empfohlene Dosis von Upadacitinib beträgt 15 mg einmal täglich.

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

Upadacitinib ist einmal täglich mit oder unabhängig von einer Mahlzeit zu einer beliebigen Uhrzeit einzunehmen. Die Tabletten sind im Ganzen zu schlucken und dürfen nicht geteilt, zerdrückt oder zerkaut werden, damit sichergestellt ist, dass die gesamte Dosis korrekt eingenommen wird.

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

Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der FI)

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

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

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

Die Kombination mit anderen potenten Immunsuppressiva wie Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Ciclosporin, Tacrolimus und biologischen DMARDs oder anderen Januskinase (JAK)-Inhibitoren wurde in klinischen Studien nicht untersucht und wird nicht empfohlen, da das Risiko einer zusätzlichen immunsuppressiven Wirkung nicht ausgeschlossen werden kann.

Bei Patienten mit aktiver, schwerwiegender Infektion, einschließlich lokaler Infektionen, darf mit der Behandlung mit Upadacitinib nicht begonnen werden. Bei folgenden Patienten sollte Upadacitinib nur nach Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden: bei Patienten mit chronischen oder wiederkehrenden Infektionen, bei Patienten mit Exposition gegenüber Tuberkulose, bei Patienten mit einer schweren oder opportunistischen Infektion in der Anamnese, bei Patienten, die in Gebieten mit endemischer Tuberkulose oder endemischen Mykosen gelebt oder solche Gebiete bereist haben, oder bei Patienten mit Grunderkrankungen, aufgrund derer sie anfällig für Infektionen sind. Vor Therapiebeginn mit Upadacitinib ist ein Tuberkulose (TB)-Screening durchzuführen. Upadacitinib darf nicht bei Patienten mit aktiver TB angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3 der FI). Bei Patienten mit unbehandelter latenter TB oder bei Patienten mit Risikofaktoren für eine TB-Infektion ist vor Einleitung der Behandlung mit Upadacitinib eine Anti-TB-Therapie in Erwägung zu ziehen. Die Patienten müssen auf die Entwicklung von Anzeichen und Symptomen einer TB überwacht werden; dies gilt auch für Patienten mit negativem Befund auf eine latente TB-Infektion vor Therapiebeginn.

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

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

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

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

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

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

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

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

Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der FI)

Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, Patienten auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen. Bei Patienten, bei denen es zu Nebenwirkungen kommt, muss eine adäquate Behandlung eingeleitet werden.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abbildungsverzeichnis.....	II.4
II Abkürzungsverzeichnis	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation ..	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU.....	II.8
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.10
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.10
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung.....	II.10
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	II.11
II 2.1 Behandlungsdauer.....	II.11
II 2.2 Verbrauch	II.11
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.12
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.12
II 2.5 Jahrestherapiekosten	II.12
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung.....	II.13
II 2.7 Versorgungsanteile.....	II.14
II 3 Literatur	II.15

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.10
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.13

II Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	II.7
--	------

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
bDMARD	Biologic Disease modifying Antirheumatic Drug (biologisches Antirheumatikum)
CRP	C-reaktives Protein
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MRT	Magnetresonanztomografie
NSAR	nicht steroidale Antirheumatika
pU	pharmazeutischer Unternehmer

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die nicht röntgenologische axiale Spondyloarthritis nachvollziehbar und plausibel dar.

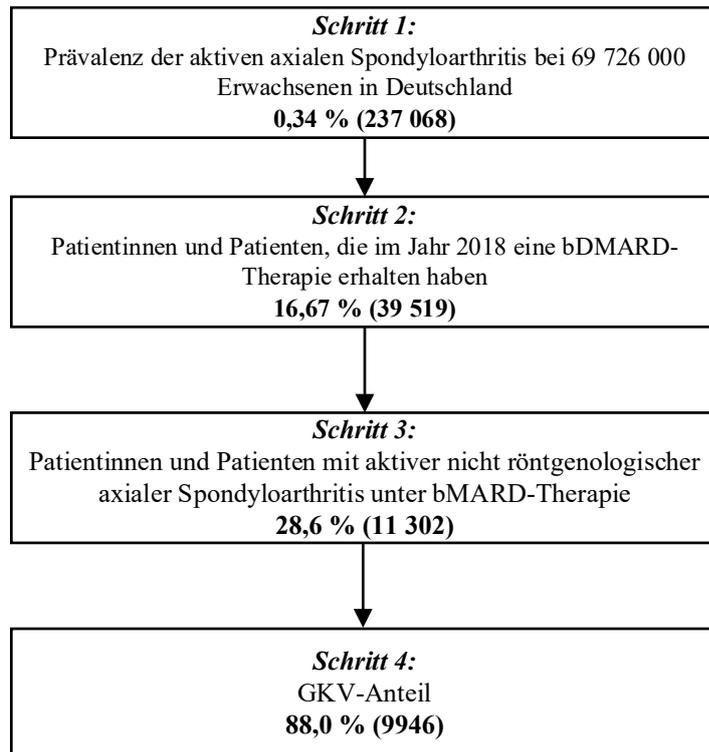
Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach wird Upadacitinib zur Behandlung der aktiven nicht röntgenologischen axialen Spondyloarthritis bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit objektiven Anzeichen einer Entzündung angewendet, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und / oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die unzureichend auf nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben [1].

II 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.

II 1.3 Anzahl der 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 dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



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

bDMARD: biologisches Antirheumatikum; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU stützt seine Herleitung auf eine Routinedatenanalyse aus dem Nutzenbewertungsverfahren zu Ixekizumab aus dem Jahr 2020 in der Indikation axiale Spondyloarthritis [2]. Diesem damaligen Verfahren entnimmt er insbesondere für Schritt 1 und Schritt 2 Annahmen und Anteile zur Ermittlung der Zielpopulation.

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 [2]. 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 [2].

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 [2]. 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 2022 (laut pU 69 726 000 Personen) und ermittelt somit eine Anzahl von 237 086 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit der Diagnose axiale Spondyloarthritis.

Schritt 2: 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 %, die eine Behandlung mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) erhielten. 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 1 und ermittelt insgesamt eine Anzahl von 39 519 mit aktiver axialer Spondyloarthritis unter bDMARD-Therapie.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit aktiver nicht röntgenologischen axialen Spondyloarthritis unter bDMARD-Therapie

Den Anteil der Patientinnen und Patienten mit aktiver nicht röntgenologischer axialer Spondyloarthritis unter einer bDMARD-Therapie ermittelt der pU einer Auswertung des Biologika-Register RABBIT-SpA (Datenstand November 2021) [3]. Das RABBIT-SpA-Register ist eine prospektive longitudinale Kohortenstudie, die Patientinnen und Patienten mit axialer Spondyloarthritis bei Behandlung mit einem Biologikum (Indexkohorte) oder bei einem Wechsel bzw. einer Dosiserhöhung einer konventionellen Therapie (Kontrollkohorte) einschließt [4].

Der pU ermittelt hieraus einen Anteil von 28,6 % [3] für Patientinnen und Patienten mit nicht röntgenologischer axialer Spondyloarthritis unter einer bDMARD-Therapie. Übertragen auf die Anzahl aus Schritt 2 ergibt sich eine Anzahl von 11 302 Patientinnen und Patienten.

Schritt 4: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU ermittelt einen GKV-Anteil unter den Betroffenen von 88,0 % [5,6]. Übertragen auf die Anzahl in Schritt ermittelt er eine Anzahl von 9946 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Im Folgenden werden die kritischen Aspekte zur Herleitung der Zielpopulation näher erläutert (siehe hierzu auch Bewertung zu Ixekizumab [7]).

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 1. Diagnose im Jahr 2018 und die 2. Diagnose im Folgejahr erhalten haben.

Zu Schritt 2

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 in der Herleitung diejenigen Patientinnen und Patienten unberücksichtigt, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, jedoch (noch) nicht auf bDMARD umgestellt wurden.

Zu Schritt 3

Zur Ermittlung eines Anteilswerts für die nicht röntgenologische axiale Spondyloarthritis legt der pU Angaben aus dem RABBIT-SpA-Register zugrunde [3]. Der vom pU angesetzte Anteilswert von 28,6 % für Patientinnen und Patienten mit nicht röntgenologischer axialer Spondyloarthritis scheint im Vergleich zu anderen Angaben in der Literatur niedrig. In der Literatur wird von weitgehend ähnlichen Anteilen der röntgenologischen und nicht röntgenologischen axialen Spondyloarthritis berichtet [8,9]. Demnach könnte der Anteil mit nicht röntgenologischer axiale Spondyloarthritis höher liegen.

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 unterschätzt. Die vom pU vorgelegte Patientenzahl liegt deutlich niedriger als die zuletzt vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) beschlossene Patientenzahl zu Ixekizumab [10] mit einer Mindestanzahl von ca. 19 500 Patientinnen und Patienten. 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. Außerdem trägt zur Unterschätzung bei, dass insbesondere Patientinnen und Patienten, die (noch) nicht auf bDMARD umgestellt wurden, in der Routinedatenanalyse keine Berücksichtigung finden. Zusätzlich ist unklar, ob der veranschlagte Anteilswert von 28,6 % für Patientinnen und Patienten mit nicht röntgenologischer axialer Spondyloarthritis zu niedrig angesetzt ist.

Aufgrund dieser aufgeführten Unsicherheiten sind für das vorliegende Verfahren die Patientenzahlen aus dem Beschluss zu Ixekizumab [10] bevorzugt zu berücksichtigen.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 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 axiale Spondyloarthritis, sodass sich die Patientenzahlen nur geringfügig aufgrund der sich verändernden Anzahl Erwachsener in der Gesamtbevölkerung ändern.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Upadacitinib	Erwachsene mit aktiver nicht röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes CRP und / oder Nachweis durch MRT, die unzureichend auf NSAR angesprochen haben	9946	<p>Die Angabe ist unterschätzt. Dies ergibt sich durch:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nichtberücksichtigung von Patientinnen und Patienten in der Routinedatenanalyse, die ihre erste Diagnose im Jahr 2018 und die 2. Diagnose im Folgejahr erhalten haben, ▪ Nichtberücksichtigung von Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, jedoch (noch) nicht auf bDMARD umgestellt wurden, ▪ die Unsicherheit, ob der veranschlagte Anteilswert von 28,6 % für Patientinnen und Patienten mit nicht röntgenologischer axialer Spondyloarthritis nicht zu niedrig angesetzt ist. <p>Aufgrund dieser aufgeführten Unsicherheiten sind für das vorliegende Verfahren die Patientenzahlen aus dem Beschluss zu Ixekizumab [10] bevorzugt zu berücksichtigen.</p>
<p>a. Angaben des pU bDMARD: CRP: C-reaktives Protein; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MRT: Magnetresonanztomografie; NSAR: nicht steroidale Antirheumatika; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

II 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 für Upadacitinib die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- ein TNF- α -Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Golimumab oder Certolizumab pegol)

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

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen weitestgehend den Fachinformationen [1,11-14].

Der Fachinformation von Certolizumab pegol 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 [14]. 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.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind weitestgehend nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [1,11-14].

Unter Berücksichtigung der Fachinformation von Certolizumab pegol [14] 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 ≤ 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 [12]) an. Unter Zugrundelegung eines durchschnittlichen Körpergewichts eines Erwachsenen von 77 kg gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [15] werden in der vorliegenden Bewertung ausschließlich die Angaben des pU basierend auf einem Körpergewicht von ≤ 100 kg dargestellt und bewertet.

II 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 01.08.2022 wieder. Dabei ist jedoch Folgendes zu beachten:

Für Adalimumab und Etanercept ergeben sich bei Berechnung abzugsfähiger Rabatte auf Grundlage des Festbetrags niedrigere Kosten als vom pU angegeben.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU veranschlagt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, da diese nur einmalig vor Therapiebeginn anfallen. Dies ist – bis auf Upadacitinib – nachvollziehbar. Aus der Fachinformation von Upadacitinib [1] ist beispielsweise zu entnehmen, dass auch während einer Therapie mit Upadacitinib ein Screening auf eine virale Hepatitis und die Überwachung einer möglichen Reaktivierung durchgeführt werden sollte.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Upadacitinib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 15 057,14 €. Diese bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten und sind plausibel. Allerdings bleiben Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen unberücksichtigt.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Diese sind für Certolizumab pegol und Golimumab plausibel.

Bei Berücksichtigung einer niedrigeren Anzahl an Behandlungstagen für Certolizumab pegol (siehe Abschnitt II 2.1) können auch niedrigere Arzneimittelkosten entstehen als vom pU ausgewiesen.

Die Angaben zu Adalimumab und Etanercept sind überschätzt, da der pU abzugsfähige Rabatte auf Basis des Festbetrags nicht berücksichtigt.

Die Angaben des pU zu den Kosten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen der zweckmäßigen Vergleichstherapien sind nachvollziehbar.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Upadacitinib	Erwachsene mit aktiver nicht röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes CRP und / oder Nachweis durch MRT, die unzureichend auf NSAR angesprochen haben	15 057,14	0	0	15 057,14	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Allerdings bleiben Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen unberücksichtigt.
Adalimumab		12 429,69	0	0	12 429,69	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind für 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 Angaben zu Adalimumab und Etanercept sind überschätzt, da der pU abzugsfähige Rabatte auf Basis des Festbetrags nicht berücksichtigt. Die Angaben des pU zu den Kosten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen der zweckmäßigen Vergleichstherapien sind nachvollziehbar.
Certolizumab pegol		12 429,69	0	0	12 429,69	
Etanercept		12 405,88	0	0	12 405,88	
Golimumab		10 416,60	0	0	10 416,60	
<p>a. Angaben des pU</p> <p>CRP: C-reaktives Protein; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MRT: Magnetresonanztomografie; NSAR: nicht steroidale Antirheumatika; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 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.

II 3 Literatur

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

1. Abbvie. RINVOQ 15 mg/30 mg/45 mg Retardtabletten [online]. 2022 [Zugriff: 29.09.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. 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>.
3. Regierer A, Deutsches Rheuma-Forschungszentrum. Baseline Charakteristika Axiale Spondyloarthritis des Rheumatoid Arthritis - Observation of Biologic Therapy (RABBIT)-SpA Krankheitsregisters; Stand: November 2021.
4. Regierer AC, Weiß A, Baraliakos X et al. RABBIT-SpA: ein neues Krankheitsregister für axiale Spondyloarthritis und Psoriasisarthritis. Z Rheumatol 2020; 79(2): 135-142.
5. Bundesministerium für Gesundheit. Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung 2008 bis 2021; Stand: Juli 2021 [online]. [Zugriff: 24.05.2022]. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/kennzahlen-daten-bekanntmachungen.html>.
6. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2021 auf Grundlage des Zensus 2011; Stand: 30.09.2021 [online]. [Zugriff: 24.05.2022]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ixekizumab (axiale Spondyloarthritis): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 16.04.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-66_ixekizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
8. Baraliakos X, Braun J. Non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis: what are the similarities and differences? RMD open 2015; 1(Suppl 1): e000053.
9. 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>.
10. 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 [Zugriff: 17.10.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4668/2021-01-21_AM-RL-XII_Ixekizumab_D-569_BAnz.pdf.

11. AbbVie Deutschland. Fachinformation für Humira 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, Humira 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen; Stand: Juni 2021.
12. Janssen Biologics. Fachinformation für Simponi 50 mg Injektionslösung Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze; Stand: Oktober 2020.
13. Pfizer Europe. Fachinformation für Enbrel 25 mg/50 mg Injektionslösung im Fertigpen; Stand: Mai 2022.
14. UCB Pharma. Fachinformation für Cimzia 200 mg Injektionslösung in einem Fertigpen; Stand: Juni 2022.
15. 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.