IQWiG-Berichte – Nr. 908

Upadacitinib (rheumatoide Arthritis) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A20-08
Version: 1.1
Stand: 17.06.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

16.01.2020

Interne Auftragsnummer

A20-08

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

- Dietmar Krause, Internistische und rheumatologische Praxis, Gladbeck / AMIB, Ruhr-Universität Bochum

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Kirsten Janke
- Nadia Abu Rajab
- Lars Beckmann
- Lisa Junge
- Petra Kohlepp
- Annette Pusch-Klein
- Sonja Schiller
- Dorothea Sow
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Upadacitinib, Arthritis – Rheumatoide, Nutzenbewertung, NCT02629159, NCT03086343

Keywords: Upadacitinib, Arthritis – Rheumatoid, Benefit Assessment, NCT02629159, NCT03086343

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ..... **vii**
Abkürzungsverzeichnis ..... **x**
1 Hintergrund **1**
1.1 Verlauf des Projekts **1**
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung **1**
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments **2**
1.4 Änderungen im Vergleich zu Version 1.0 ..... **3**
2 Nutzenbewertung **4**
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung **4**
2.2 Fragestellung **19**
2.3 Fragestellung 1: erwachsene Patientinnen und Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren und mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit 1 csDMARD **21**
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool 21
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen 22
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens 22
2.4 Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist **22**
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool 22
2.4.1.1 Eingeschlossene Studien 22
2.4.1.2 Studiencharakteristika 23
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen 37
2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte 37
2.4.2.2 Verzerrungspotenzial 40
2.4.2.3 Ergebnisse 42
2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren 51
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens 51
2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene 52
2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen 56
2.5 Fragestellung 3: erwachsene Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs **58**
2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool 58
2.5.1.1 Eingeschlossene Studien 58

2.5.1.2 Studiencharakteristika ... 59
2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen ... 71
2.5.2.1 Eingeschlossene Endpunkte ... 71
2.5.2.2 Verzerrungspotenzial ... 74
2.5.2.3 Ergebnisse ... 76
2.5.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren ... 84
2.5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ... 89
2.5.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene ... 90
2.5.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen ... 93
2.6 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung ... 94
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ... 96
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1) ... 96
2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A) ... 97
2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A) ... 97
2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung ... 97
2.7.3.2 Studienpool ... 98
2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A) ... 98
2.7.4.1 Studiendesign und Population ... 98
2.7.4.2 Verzerrungspotenzial ... 101
2.7.4.3 Ergebnisse ... 105
2.7.4.3.1 Methodik der Informationssynthese und -analyse ... 105
2.7.4.3.2 Berücksichtigte Endpunkte ... 105
2.7.4.3.3 Studienergebnisse ... 113
2.7.4.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 113
2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A) ... 114
2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A) ... 114
2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A) ... 115
2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A) ... 115
2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 115
2.7.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 116

2.7.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A) ... 118
2.7.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 118
2.7.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 118
2.7.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen . 118
2.7.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 118
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie ... 119
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) ... 119
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation ... 119
3.1.2 Therapeutischer Bedarf ... 119
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ... 120
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ... 125
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ... 126
3.2.1 Behandlungsdauer ... 127
3.2.2 Verbrauch ... 127
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 127
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ... 128
3.2.5 Jahrestherapiekosten ... 128
3.2.6 Versorgungsanteile ... 129
3.3 Konsequenzen für die Bewertung ... 129
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung ... 131
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete ... 131
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 131
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen ... 134
4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung ... 136
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 139
5 Literatur ... 148
Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen ... 155
A.1 – Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist ... 156

A.2 – Fragestellung 3: erwachsene Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs 160

Anhang B – Ergebnisse zu DAS 28 (CRP) ≤ 3,2 und DAS 28 (ESR) ≤ 3,2, ergänzende Darstellung 164

B.1 – Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist 164

B.2 – Fragestellung 3: erwachsene Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs 165

Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen) 166

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments 2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Upadacitinib 5
Tabelle 3: Upadacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens 17
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Upadacitinib 20
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX 23
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX 24
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX 26
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung (doppelblinde Behandlungsphase [48 Wochen]) – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX 29
Tabelle 9: Anzahl Patientinnen und Patienten unter zugewiesener Therapie, mit Therapiewechsel, Therapieabbruch und Studienabbruch – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX 32
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX 35
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX 37
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX 39
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX 41
Tabelle 14: Ergebnisse (Gesamtmortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX 43
Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX 45
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Upadacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX 54
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Upadacitinib + MTX im Vergleich mit Adalimumab + MTX 57
Tabelle 18: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + MTX vs. Abatacept + MTX 59
Tabelle 19: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + MTX vs. Abatacept + MTX 60
Tabelle 20: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + MTX vs. Abatacept + MTX 62

Tabelle 21: Geplante Dauer der Nachbeobachtung (doppelblinde Behandlungsphase [24 Wochen]) – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + MTX vs. Abatacept + MTX .. 66
Tabelle 22: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + MTX vs. Abatacept + MTX ... 69
Tabelle 23: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + MTX vs. Abatacept + MTX ... 71
Tabelle 24: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + MTX vs. Abatacept + MTX ... 73
Tabelle 25: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + MTX vs. Abatacept + MTX ... 75
Tabelle 26: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + MTX vs. Abatacept + MTX ... 77
Tabelle 27: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + MTX vs. Abatacept + MTX ... 79
Tabelle 28: Subgruppen (Morbidität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + MTX vs. Abatacept + MTX ... 86
Tabelle 29: Sensitivitätsanalysen (Morbidität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + MTX vs. Abatacept + MTX ... 88
Tabelle 30: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Upadacitinib + MTX vs. Abatacept + MTX ... 91
Tabelle 31: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Upadacitinib + MTX im Vergleich mit Abatacept + MTX ... 93
Tabelle 32: Upadacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ... 95
Tabelle 33: Upadacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ... 132
Tabelle 34: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ... 135
Tabelle 35: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient ... 137
Tabelle 36: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich Upadacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX ... 156
Tabelle 37: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich Upadacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX ... 157
Tabelle 38: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich Upadacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX ... 158
Tabelle 39: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + MTX vs. Abatacept + MTX ... 161
Tabelle 40: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + MTX vs. Abatacept + MTX ... 162
Tabelle 41: Ergebnisse zu DAS 28 (CRP) ≤ 3,2 und DAS 28 (ESR) ≤ 3,2, ergänzende Darstellung – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX ... 164

Tabelle 42: Ergebnisse zu DAS 28 (CRP) ≤ 3,2 und DAS 28 (ESR) ≤ 3,2, ergänzende Darstellung – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + MTX vs. Abatacept + MTX.... 165

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACR	American College of Rheumatology
bDMARD	Biologic DMARD (biotechnologisch hergestelltes DMARD)
CCP	Cyclic citrullinated Peptide (zyklisches citrulliniertes Peptid)
CDAI	Clinical Disease Activity Index
CMQ	Custom MedDRA Query
CRP	C-reaktives Protein
csDMARD	Conventional synthetic DMARD (konventionelles synthetisch hergestelltes DMARD)
DAS	Disease Activity Score
DAS 28	DAS basierend auf 28 Gelenken
DMARD	Disease-modifying antirheumatic Drug (krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions
ESR	Erythrozytensedimentationsrate
EULAR	European League Against Rheumatism
FACIT-Fatigue	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue
FDA	U. S. Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire – Disability Index
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JAK	Januskinase
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation carried forward
MCS	Mental Component Summary (psychischer Summenscore)
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MI	multiple Imputation
MTX	Methotrexat
NRI	Non-Responder Imputation
NRS	numerische Ratingskala
NSAR	nicht steroidales Antirheumatikum
PCS	Physical Component Summary (körperlicher Summenscore)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)

Abkürzung	Bedeutung
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RLOCF	Rescue last Observation carried forward
RNRI	NRI nach dem Wechsel auf eine Rescue-Therapie
RR	relatives Risiko
SDAI	Simplified Disease Activity Index
SF-36v2	Short Form-36 Health Survey Version 2
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardized Mean Difference (standardisierte Mittelwertdifferenz)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
tsDMARD	Targeted synthetic DMARD (zielgerichtetes synthetisch hergestelltes DMARD)
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Upadacitinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 16.01.2020 übermittelt.

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

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

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

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

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.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

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.

1.4 Änderungen im Vergleich zu Version 1.0

Die vorliegende Version 1.1 vom 17.06.2020 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 29.04.2020. Folgende Änderung ist in Version 1.1 im Vergleich zu Version 1.0 enthalten:

- In den Abschnitten 2.1 und 2.4.2.3 wurde für Fragestellung 2 jeweils bei der Beschreibung der Ergebnisse zum Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität die Bezeichnung des Endpunkts korrigiert.

Die Änderung hat keine Auswirkungen auf das Fazit der 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 16.01.2020 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Upadacitinib als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die auf 1 oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Der G-BA hat in seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugelassenen Anwendungsgebiet zwischen 3 Patientengruppen unterschieden. Für die Bewertung ergeben sich hieraus 3 Fragestellungen, deren jeweilige Indikation und zweckmäßige Vergleichstherapie in Tabelle 2 dargestellt sind.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Upadacitinib

Frage-stellung	**Indikation**	**Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]**
Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis		
1	Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren[b] vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 csDMARD[c] (inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben	alternative csDMARDs[c], sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie
2	Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist[d]	bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder **Adalimumab** oder Baricitinib oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit)
3	Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben	Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (**Abatacept** oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie[e]

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
b. ungünstige Prognosefaktoren: Nachweis von Autoantikörpern (z. B. Rheumafaktoren, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid-Antigene), hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS bzw. DAS-28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z. B. C-reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate), frühes Auftreten von Gelenkerosionen
c. In der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA werden csDMARDs als klassische DMARDs bezeichnet. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die Bezeichnung csDMARDs verwendet.
d. Hiervon sind sowohl Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD (inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben, als auch Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren csDMARDs (inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben, umfasst.
e. Je nach Vortherapie sollte ein Wechsel des Wirkprinzips erwogen werden.

bDMARD: biotechnologisch hergestelltes DMARD; csDMARD: konventionelles synthetisch hergestelltes DMARD; DAS: Disease Activity Score; DAS 28: DAS basierend auf 28 Gelenken;
DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss;
MTX: Methotrexat; pU: pharmazeutischer Unternehmer; tsDMARD: zielgerichtetes synthetisch hergestelltes DMARD

Für die Fragestellungen werden zur einfacheren Darstellung und besseren Lesbarkeit im Fließtext in der vorliegenden Nutzenbewertung die folgenden Bezeichnungen verwendet:

- Fragestellung 1: erwachsene Patientinnen und Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren und mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit 1 konventionellen synthetisch hergestellten DMARD (csDMARD)
- Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetisch hergestellten DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist
- Fragestellung 3: erwachsene Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs

Die Fragestellungen 1, 2 und 3 der vorliegenden Nutzenbewertung entsprechen den Patientengruppen a, b und c in der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Aus den dargestellten Therapieoptionen wählt der pU für Fragestellung 2 Adalimumab und für Fragestellung 3 Abatacept 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.

Fragestellung 1: erwachsene Patientinnen und Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren und mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit 1 csDMARD

Für die Nutzenbewertung von Upadacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen für Fragestellung 1 keine Daten vor. Ein Zusatznutzen von Upadacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für erwachsene Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 csDMARD ansprachen oder diese nicht vertragen haben, damit nicht belegt.

Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist

Studienpool und Studiencharakteristika

Der Studienpool der Nutzenbewertung von Upadacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung 2 besteht aus der RCT SELECT COMPARE, in der Upadacitinib + MTX mit Adalimumab + MTX verglichen wurde. Die Studie SELECT COMPARE ist ausschließlich dazu geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Upadacitinib für die Kombinationstherapie mit MTX abzuleiten.

Die Studie SELECT COMPARE ist eine 3-armige, randomisierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von Upadacitinib mit Adalimumab und Placebo, jeweils in Kombination mit MTX. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis eingeschlossen, die unzureichend auf MTX angesprochen haben.

Die Patientinnen und Patienten mussten seit ≥ 3 Monaten eine kontinuierliche Behandlung mit MTX erhalten haben und diese als Begleitbehandlung während der Studie fortführen.

Insgesamt wurden 1629 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:1:2 auf die 3 Behandlungsarme Upadacitinib + MTX (N = 651), Adalimumab + MTX (N = 327) und Placebo + MTX (N = 651) randomisiert. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind ausschließlich die Studienarme Upadacitinib + MTX und Adalimumab + MTX relevant.

Die Behandlung mit Upadacitinib und Adalimumab erfolgte gemäß den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation. Die doppelblinde, randomisierte Behandlungsphase betrug 48 Wochen. In der anschließenden, noch laufenden Extensionsphase wird die Behandlung der Patientinnen und Patienten offen fortgeführt.

Der primäre Endpunkt der Studie war für die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) definiert als der Anteil von Patientinnen und Patienten mit einem Disease Activity Score (DAS) basierend auf 28 Gelenken (DAS 28) < 2,6 und für die U.S. Food and Drug Administration (FDA) als Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung der American-College-of-Rheumatology(ACR)-Kriterien um 20 % (ACR 20), jeweils zu Woche 12. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen (UEs) erhoben.

In der Studie SELECT COMPARE wechselten Patientinnen und Patienten zu prädefinierten Zeitpunkten ab Woche 14, wenn bestimmte Kriterien für das Ansprechen auf die Behandlung nicht erfüllt waren, unter Aufrechterhalten der Verblindung im Rahmen einer Rescue-Therapie in den jeweils anderen Behandlungsarm. Darüber hinaus waren ab Woche 26 Anpassungen der Begleitmedikation nach lokalen Vorgaben erlaubt.

Auswertungszeitpunkte

Für die laufende Studie SELECT COMPARE liegen Auswertungen zu 3 Zeitpunkten vor:

- Auswertungen zu Woche 26, basierend auf dem prädefinierten Datenschnitt vom 02.02.2018, nachdem alle randomisierten Patientinnen und Patienten Woche 26 erreicht haben
- Auswertungen zu Woche 48, basierend auf dem Datenschnitt vom 06.07.2018, nachdem alle randomisierten Patientinnen und Patienten die doppelblinde Behandlungsphase (Woche 48) beendet haben
- Auswertungen zu Woche 72, basierend auf dem Datenschnitt vom 26.12.2018, nachdem alle randomisierten Patientinnen und Patienten Woche 72 erreicht haben; damit umfassen die Auswertungen auch Daten nach Entblindung der Behandlung

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Auswertungen zu Woche 26 herangezogen, da zu Woche 48 fast die Hälfte der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm auf Upadacitinib + MTX als Rescue-Therapie gewechselt war. Zu Woche 26 lag der Anteil der

Patientinnen und Patienten mit Therapiewechsel im Vergleichsarm bei etwa 1 Viertel. Der Wechsel von Adalimumab auf Upadacitinib, das zum Zeitpunkt der Zulassung noch nicht als Standardtherapie anzusehen ist, kann sich potenziell verzerrend auf die Ergebnisse der Nutzenbewertung auswirken. In der vorliegenden Situation wirkt sich die potenzielle Verzerrung zu Woche 48 durch den deutlich höheren Anteil an Patientinnen und Patienten mit einem solchen Wechsel stärker aus als zu Woche 26. Daher werden für die vorliegende Nutzenbewertung die Auswertungen zu Woche 26 herangezogen.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit der Ergebnisse

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie SELECT COMPARE als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse zu allen Endpunkten abgesehen vom Endpunkt klinische Remission als hoch eingestuft.

Für Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden bei statistisch signifikanten und ggf. klinisch relevanten Ergebnissen der primären Analyse, in der Patientinnen und Patienten mit Therapiewechsel oder -abbruch als Non-Responder bzw. mit ihrem letzten beobachteten Wert eingehen, Sensitivitätsanalysen herangezogen, in denen Werte von Patientinnen und Patienten mit Therapiewechsel nicht ersetzt werden. Bei übereinstimmenden Ergebnissen wird die Aussagesicherheit der Ergebnisse trotz des hohen Verzerrungspotenzials nicht herabgestuft.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib + MTX. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX.

Morbidität

Klinische Remission

Der Endpunkt klinische Remission wird operationalisiert über den Clinical Disease Activity Index (CDAI) ≤ 2,8, Simplified Disease Activity Index (SDAI) ≤ 3,3 oder die boolesche Definition nach ACR / European League Against Rheumatism (EULAR). Die Bewertung der klinischen Remission erfolgt dabei primär auf Basis des CDAI ≤ 2,8.

Für den Endpunkt klinische Remission zeigt sich auf Basis des CDAI ≤ 2,8 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib + MTX. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Upadacitinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX. Dieser Effekt wird durch die Ergebnisse der Operationalisierungen SDAI ≤ 3,3 und boolesche Definition bestätigt.

Niedrige Krankheitsaktivität

Der Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität wird operationalisiert über das Erreichen der Kriterien CDAI ≤ 10 und SDAI ≤ 11. Die Bewertung der niedrigen Krankheitsaktivität erfolgt dabei primär auf Basis des CDAI ≤ 10.

Für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität zeigt sich auf Basis des CDAI ≤ 10 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib + MTX. Da sich dieser Effekt in der Sensitivitätsanalyse ohne Ersetzung von Patientinnen und Patienten mit Therapiewechsel bezüglich der statistischen Signifikanz bestätigt, ergibt sich trotz des hohen Verzerrungspotenzials ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Upadacitinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX. Dieser Effekt wird durch die Ergebnisse des SDAI ≤ 11 bestätigt.

Druckschmerzhafte Gelenke

Für den Endpunkt druckschmerzhafte Gelenke zeigt sich auf Basis der Mittelwertdifferenzen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib + MTX. Das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall (KI) der mittleren Veränderung schließt einen Unterschied von < 1 Gelenk ein. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Dies bestätigt sich in der Sensitivitätsanalyse. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib + MTX im Vergleich mit Adalimumab + MTX, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Geschwollene Gelenke

Für den Endpunkt geschwollene Gelenke zeigt sich auf Basis der Mittelwertdifferenzen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib + MTX im Vergleich mit Adalimumab + MTX, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Schmerz (visuelle Analogskala [VAS])

Für den Endpunkt Schmerz (VAS) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib + MTX. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-KI der SMD liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von −0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib + MTX im Vergleich mit Adalimumab + MTX, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Patientenberichtete Einschätzung der Krankheitsaktivität (VAS)

Für den Endpunkt patientenberichtete Einschätzung der Krankheitsaktivität (VAS) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib + MTX. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-KI liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von −0,2 bis 0,2. Damit

lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib + MTX im Vergleich mit Adalimumab + MTX, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Körperlicher Funktionsstatus (Health Assessment Questionnaire – Disability Index [HAQ-DI])

Für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib + MTX. Da dieser Effekt in der Sensitivitätsanalyse bezüglich der statistischen Signifikanz nicht bestätigt wird, ergibt sich aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX.

Fatigue (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue [FACIT-Fatigue])

Für den Endpunkt Fatigue (FACIT-Fatigue) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib + MTX. Das Ausmaß des Effekts ist allerdings nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib + MTX im Vergleich mit Adalimumab + MTX, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morgensteifigkeit (Schwere [numerische Ratingskala, NRS], Dauer)

Für die Schwere (NRS) der Morgensteifigkeit zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib + MTX. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-KI der SMD liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von −0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Für die Dauer der Morgensteifigkeit zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich weder für die Schwere (NRS) noch für die Dauer der Morgensteifigkeit ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib + MTX im Vergleich mit Adalimumab + MTX, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions [EQ-5D VAS])

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib + MTX im Vergleich mit Adalimumab + MTX, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Short Form-36 Health Survey Version 2 (SF-36v2) – körperlicher und psychischer Summenscore

Für den körperlichen Summenscore des SF-36v2 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib + MTX. Da dieser Effekt in der Sensitivitätsanalyse bezüglich der statistischen Signifikanz nicht bestätigt wird, ergibt sich aufgrund des hohen

Verzerrungspotenzials ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX.

Für den psychischen Summenscore des SF-36v2 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib + MTX im Vergleich mit Adalimumab + MTX, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), Abbruch wegen UEs, Infektionen, schwerwiegende Infektionen

Für die Endpunkte SUEs, Abbruch wegen UEs, Infektionen sowie schwerwiegende Infektionen zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Upadacitinib + MTX im Vergleich mit Adalimumab + MTX, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils 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 für erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist, wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau ergeben sich für erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist, ausschließlich positive Effekte von Upadacitinib + MTX im Vergleich mit Adalimumab + MTX. Dies betrifft Endpunkte aller Endpunktkategorien außer Nebenwirkungen. Dabei zeigen sich für die in der Indikation zentralen Endpunkte klinische Remission und niedrige Krankheitsaktivität jeweils Hinweise auf einen Zusatznutzen. Hinzu kommen außerdem einige Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen, beispielsweise auch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Upadacitinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX.

Für die Patientengruppe, für die eine Monotherapie mit Upadacitinib infrage kommt, liegen keine Daten vor. Für diese Patientengruppe ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Fragestellung 3: erwachsene Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs

Studienpool und Studiencharakteristika

Der Studienpool der Nutzenbewertung von Upadacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung 3 besteht aus der RCT SELECT CHOICE, in der Upadacitinib + csDMARDs mit Abatacept + csDMARDs verglichen wurde. Die Studie SELECT CHOICE ist ausschließlich dazu geeignet, anhand einer Teilpopulation Aussagen zum Zusatznutzen von Upadacitinib für die Kombinationstherapie mit MTX abzuleiten.

Die Studie SELECT CHOICE ist eine randomisierte doppelblinde Studie zum Vergleich von Upadacitinib mit Abatacept, jeweils in Kombination mit einer csDMARD-Behandlung. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis eingeschlossen, die unzureichend auf eine Vorbehandlung über mindestens 3 Monate mit ≥ 1 bDMARD (ausgenommen Abatacept) angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Darüber hinaus mussten die Patientinnen und Patienten innerhalb der letzten 4 Wochen vor der 1. Gabe der Studienmedikation eine Behandlung mit csDMARD(s) in stabiler Dosierung erhalten haben und diese als Begleitbehandlung während der Studie fortführen.

Insgesamt wurden 657 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 auf Upadacitinib + csDMARD(s) und Abatacept + csDMARD(s) randomisiert.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die ab Protokoll-Amendment 4 randomisierten Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Bei diesen Patientinnen und Patienten erfolgte die Behandlung mit Upadacitinib gemäß Fachinformation. Die Behandlung mit Abatacept erfolgte ebenfalls gemäß der entsprechenden Fachinformation.

Während der Studie erfolgten ab Woche 12 prädefinierte Therapieanpassungen gemäß lokaler Vorgaben, wenn bestimmte Kriterien für das Ansprechen auf die Behandlung nicht erfüllt waren. Ein Therapiewechsel in den jeweils anderen Studienarm war dabei in der Studie nicht möglich.

Die doppelblinde, randomisierte Behandlungsphase der Studie SELECT CHOICE betrug 24 Wochen. Für die Studie werden die Auswertungen zum Ende der randomisierten Behandlungsphase von 24 Wochen herangezogen.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Änderung im DAS 28 (C-reaktives Protein [CRP]) zu Woche 12. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu UEs erhoben.

Relevante Teilpopulation für die Fragestellung 3

Für die vorliegende Nutzenbewertung ist entsprechend der Zulassung ausschließlich die Teilpopulation relevant, die eine Behandlung von Upadacitinib bzw. Abatacept jeweils in Kombination mit MTX erhielt. Dies sind im Interventionsarm 223 und im Vergleichsarm 215 Patientinnen und Patienten.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit der Ergebnisse

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie SELECT CHOICE als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtmortalität und allen Endpunkten zu Nebenwirkungen wird als hoch eingestuft.

Für die Ergebnisse zu den Endpunkten klinische Remission und niedrige Krankheitsaktivität wird das Verzerrungspotenzial bei Erhebung über den SDAI ≤ 3,3 und CDAI ≤ 2,8 bzw. CDAI ≤ 10 und SDAI ≤ 11 als hoch eingestuft. Allerdings werden bei statistisch signifikanten Ergebnissen neben der primären Analyse, in der Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten als Non-Responder eingehen, Sensitivitätsanalysen herangezogen, in denen fehlende Werte unter Verwendung alternativer Strategien ersetzt werden. Bei übereinstimmenden Ergebnissen wird die Aussagesicherheit der Ergebnisse trotz des hohen Verzerrungspotenzials nicht herabgestuft.

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zum Endpunkt klinische Remission bei Erhebung über die boolesche Definition sowie das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu den weiteren Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität wird als niedrig eingestuft.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib + MTX im Vergleich mit Abatacept + MTX, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Klinische Remission

Der Endpunkt klinische Remission wird operationalisiert über den CDAI ≤ 2,8, SDAI ≤ 3,3 oder die boolesche Definition nach ACR / EULAR. Die Bewertung der klinischen Remission erfolgt dabei primär auf Basis des CDAI ≤ 2,8.

Für den Endpunkt klinische Remission zeigt sich auf Basis des CDAI ≤ 2,8 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Dies zeigt sich ebenfalls in der booleschen Definition. Für die klinische Remission operationalisiert über den SDAI ≤ 3,3 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib + MTX.

Beim primär herangezogenen CDAI ≤ 2,8 liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib + MTX. Dieser Effekt wird bezüglich der statistischen Signifikanz in den Sensitivitätsanalysen unter Verwendung alternativer Ersetzungsstrategien bestätigt. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX. Für Patientinnen und Patienten im Alter < 40 Jahre und Patientinnen und Patienten ≥ 40 Jahre bis < 65 Jahre zeigt sich dagegen jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Niedrige Krankheitsaktivität

Der Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität wird operationalisiert über das Erreichen der Kriterien CDAI ≤ 10 und SDAI ≤ 11. Die Bewertung der niedrigen Krankheitsaktivität erfolgt dabei primär auf Basis des CDAI ≤ 10.

Für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität zeigt sich auf Basis des CDAI ≤ 10 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Auf Basis des SDAI ≤ 11 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib + MTX.

Beim CDAI ≤ 10 liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsaktivität zu Studienbeginn definiert über den Schwellenwert des DAS 28 (CRP) für eine hohe Krankheitsaktivität vor. Für Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zu Studienbeginn zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib + MTX. Dieser Effekt wird bezüglich der statistischen Signifikanz in den Sensitivitätsanalysen unter Verwendung alternativer Ersetzungsstrategien bestätigt. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (DAS 28 [CRP] > 5,1) ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX. Für Patientinnen und Patienten ohne hohe Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (DAS 28 [CRP] ≤ 5,1) zeigt sich dagegen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Druckschmerzhafte Gelenke, geschwollene Gelenke, Schmerz (VAS)

Für die Endpunkte druckschmerzhafte Gelenke, geschwollene Gelenke und Schmerz (VAS) zeigt sich auf Basis der Mittelwertdifferenzen jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen

Zusatznutzen von Upadacitinib + MTX im Vergleich zu Abatacept + MTX, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Patientenberichtete Einschätzung der Krankheitsaktivität (VAS), körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI), Fatigue (FACIT-Fatigue)

Für die Endpunkte patientenberichtete Einschätzung der Krankheitsaktivität (VAS), körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) und Fatigue (FACIT-Fatigue) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib + MTX im Vergleich mit Abatacept + MTX, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Morgensteifigkeit (Schwere [NRS], Dauer)

Für die Schwere (NRS) der Morgensteifigkeit zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib + MTX. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-KI liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von −0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Für die Dauer der Morgensteifigkeit zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich weder für die Schwere (NRS) noch für die Dauer der Morgensteifigkeit ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib + MTX im Vergleich mit Abatacept + MTX, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib + MTX. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-KI liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von −0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib + MTX im Vergleich mit Abatacept + MTX, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36v2 – körperlicher und psychischer Summenscore

Weder für den körperlichen Summenscore noch für den psychischen Summenscore des SF-36v2 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2) kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib + MTX im Vergleich mit Abatacept + MTX, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, Abbruch wegen UEs, Infektionen, schwerwiegende Infektionen

Für die Endpunkte SUEs, Abbruch wegen UEs, Infektionen sowie schwerwiegende Infektionen zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Upadacitinib + MTX im Vergleich zu Abatacept + MTX, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils 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 für erwachsene Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau ergeben sich für erwachsene Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs ausschließlich positive Effekte von Upadacitinib + MTX im Vergleich mit Abatacept + MTX. Dies betrifft die Endpunkte klinische Remission und niedrige Krankheitsaktivität jeweils für unterschiedliche Subgruppen. Für beide Endpunkte bestätigen die Sensitivitätsanalysen die primären Analysen in den relevanten Subgruppen sowohl in der statistischen Signifikanz als auch im Ausmaß. Der Vorteil von Upadacitinib + MTX, der sich für das primäre Therapieziel klinische Remission ergibt, betrifft dabei die deutlich kleinere Subgruppe der Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren. Die größere Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zu Studienbeginn, für die sich ein Vorteil von Upadacitinib + MTX für das alternative Therapieziel niedrige Krankheitsaktivität ergibt, macht dagegen den überwiegenden Anteil der Studienpopulation aus. Zudem ist auf Basis von Angaben zur Gesamtpopulation der Studie SELECT CHOICE davon auszugehen, dass in dieser Subgruppe auch Patientinnen und Patienten der Altersgruppe ≥ 65 Jahre enthalten sind. Angaben dazu, inwiefern sich die beiden Subgruppen überschneiden, liegen für die relevante Teilpopulation der Studie allerdings nicht vor. Daher wird für die Ableitung des Zusatznutzens die Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zu Studienbeginn herangezogen.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis mit hoher Krankheitsaktivität (DAS 28 [CRP] > 5,1) und unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX.

Für Patientinnen und Patienten, für die eine Monotherapie mit Upadacitinib infrage kommt, liegen keine Daten vor. Für diese Patientengruppe ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 3 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Upadacitinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 3: Upadacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Frage-stellung	**Indikation**	**Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis			
1	Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren[b] vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 csDMARD[c] (inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben	alternative csDMARDs[c], sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie	Zusatznutzen nicht belegt
2	Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist[d]	bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder **Adalimumab** oder Baricitinib oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit)	Kombination mit MTX: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
			Monotherapie: Zusatznutzen nicht belegt
3	Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben	Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (**Abatacept** oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie[e]	Kombination mit MTX: ▪ Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität (DAS 28 [CRP] > 5,1): ▫ Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ▪ Patientinnen und Patienten ohne hohe Krankheitsaktivität (DAS 28 [CRP] ≤ 5,1): ▫ Zusatznutzen nicht belegt
			Monotherapie: Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 3: Upadacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Frage-stellung	**Indikation**	**Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert. b. ungünstige Prognosefaktoren: Nachweis von Autoantikörpern (z. B. Rheumafaktoren, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid-Antigene), hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS bzw. DAS-28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z. B. C-reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate), frühes Auftreten von Gelenkerosionen c. In der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA werden csDMARDs als klassische DMARDs bezeichnet. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die Bezeichnung csDMARDs verwendet. d. Hiervon sind sowohl Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD (inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben, als auch Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren csDMARDs (inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben, umfasst. e. Je nach Vortherapie sollte ein Wechsel des Wirkprinzips erwogen werden. bDMARD: biotechnologisch hergestelltes DMARD; csDMARD: konventionelles synthetisch hergestelltes DMARD; DAS: Disease Activity Score; DAS 28: DAS basierend auf 28 Gelenken; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; pU: pharmazeutischer Unternehmer; tsDMARD: zielgerichtetes synthetisch hergestelltes DMARD			

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

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Upadacitinib als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die auf 1 oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Der G-BA hat in seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugelassenen Anwendungsgebiet zwischen 3 Patientengruppen unterschieden. Für die Bewertung ergeben sich hieraus 3 Fragestellungen, deren jeweilige Indikation und zweckmäßige Vergleichstherapie in Tabelle 4 dargestellt sind.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Upadacitinib

Frage-stellung	**Indikation**	**Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]**
Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis		
1	Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren[b] vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 csDMARD[c] (inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben	alternative csDMARDs[c], sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie
2	Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist[d]	bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder **Adalimumab** oder Baricitinib oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit)
3	Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben	Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (**Abatacept** oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie[e]

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
b. ungünstige Prognosefaktoren: Nachweis von Autoantikörpern (z. B. Rheumafaktoren, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid-Antigene), hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS bzw. DAS-28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z. B. C-reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate), frühes Auftreten von Gelenkerosionen
c. In der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA werden csDMARDs als klassische DMARDs bezeichnet. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die Bezeichnung csDMARDs verwendet.
d. Hiervon sind sowohl Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD (inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben, als auch Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren csDMARDs (inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben, umfasst.
e. Je nach Vortherapie sollte ein Wechsel des Wirkprinzips erwogen werden.

bDMARD: biotechnologisch hergestelltes DMARD; csDMARD: konventionelles synthetisch hergestelltes DMARD; DAS: Disease Activity Score; DAS 28: DAS basierend auf 28 Gelenken;
DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss;
MTX: Methotrexat; pU: pharmazeutischer Unternehmer; tsDMARD: zielgerichtetes synthetisch hergestelltes DMARD

Für die Fragestellungen werden zur einfacheren Darstellung und besseren Lesbarkeit im Fließtext in der vorliegenden Nutzenbewertung die folgenden Bezeichnungen verwendet:

- Fragestellung 1: erwachsene Patientinnen und Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren und mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit 1 konventionellen synthetisch hergestellten DMARD (csDMARD)
- Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetisch hergestellten DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist
- Fragestellung 3: erwachsene Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs

Die Fragestellungen 1, 2 und 3 der vorliegenden Nutzenbewertung entsprechen den Patientengruppen a, b und c in der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Aus den dargestellten Therapieoptionen wählt der pU für Fragestellung 2 Adalimumab und für Fragestellung 3 Abatacept 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: erwachsene Patientinnen und Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren und mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit 1 csDMARD

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 02.12.2019)
- bibliografische Recherche zu Upadacitinib (letzte Suche am 05.11.2019)
- Suche in Studienregistern zu Upadacitinib (letzte Suche am 05.11.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Upadacitinib (letzte Suche am 22.01.2020)

Der pU hat in seinem Dossier keine Studie zur Fragestellung 1 vorgelegt. Auch durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt für erwachsene Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 csDMARD ansprachen oder diese nicht vertragen haben, keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Upadacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Upadacitinib bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 csDMARD ansprachen oder diese nicht vertragen haben, legt der pU keine Daten vor. Ein Zusatznutzen von Upadacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für diese Patientinnen und Patienten damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der für diese Patientengruppe keinen Zusatznutzen beansprucht.

2.4 Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist

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 02.12.2019)
- bibliografische Recherche zu Upadacitinib (letzte Suche am 05.11.2019)
- Suche in Studienregistern zu Upadacitinib (letzte Suche am 05.11.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Upadacitinib (letzte Suche am 22.01.2020)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.4.1.1 Eingeschlossene Studien

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

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

Studie	**Studienkategorie**			**Verfügbare Quellen**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	**Gesponserte Studie[a] (ja / nein)**	**Studie Dritter (ja / nein)**	**Studien-bericht (ja / nein [Zitat])**	**Register-einträge[b] (ja / nein [Zitat])**	**Publikation und Quellen von der Website des G-BA (ja / nein [Zitat])**
M14-465 (SELECT COMPARE[c])	ja	ja	nein	ja [3-5]	ja [6-8]	ja [9,10]

a. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.
c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Bezeichnung genannt.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der Studienpool der Nutzenbewertung von Upadacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung 2 besteht aus der RCT SELECT COMPARE und stimmt mit dem Studienpool des pU überein. In der Studie wurde Upadacitinib + MTX mit Adalimumab + MTX verglichen. Die Studie SELECT COMPARE ist ausschließlich dazu geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Upadacitinib für die Kombinationstherapie mit MTX abzuleiten.

2.4.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Studien-design**	**Population**	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)**	**Studiendauer**	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte[a]**
SELECT COMPARE	RCT, doppelblind, parallel	Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, ▪ mit unzureichendem Ansprechen unter MTX ▪ mit kontinuierlicher Einnahme von MTX seit ≥ 3 Monaten und in stabiler Dosierung ≥ 4 Wochen vor der 1. Gabe der Studienmedikation (15–25 mg wöchentlich)	Upadacitinib + MTX (N = 651) Placebo + MTX (N = 651)[b] Adalimumab + MTX (N = 327)	Screening: 35 Tage Periode 1: ▪ doppelblinde Behandlung für 48 Wochen Periode 2: ▪ offene Extensionsphase bis zu 5 Jahre[c] Nachbeobachtung[d]: ▪ bis 70 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation	286 Zentren in 41 Ländern[e] 12/2015–laufend Datenschnitt Woche 26: 02.02.2018[f] Datenschnitt Woche 48: 06.07.2018[g] Datenschnitt Woche 72: 26.12.2018[h]	primär: ▪ ACR 20 zu Woche 12 (USA / FDA) ▪ DAS 28 < 2,6 zu Woche 12 (EU / EMA)[i] sekundär: ▪ Morbidität ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ UEs

a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.
b. Ab Woche 26 wurden alle Patientinnen und Patienten im Placeboarm auf Upadacitinib umgestellt. Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den folgenden Tabellen nicht mehr dargestellt.
c. Die Studienmedikation, die die Patientinnen und Patienten zum Ende der Periode 1 erhielten, wurde in Periode 2 fortgeführt. Patientinnen und Patienten mit < 20 % Verbesserung in der Anzahl geschwollener und druckschmerzhafter Gelenke im Vergleich zu Studienbeginn an 2 aufeinanderfolgenden Visiten ab Woche 48 mussten die Studienmedikation beenden.
d. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.
e. Argentinien, Australien, Belgien, Bosnien-Herzegowina, Brasilien, Bulgarien, Chile, Deutschland, Estland, Frankreich, Griechenland, Hong Kong, Israel, Italien, Kanada, Kasachstan, Kolumbien, Kroatien, Lettland, Litauen, Malaysia, Mexico, Neuseeland, Polen, Portugal, Puerto Rico, Rumänien, Russland, Serbien, Slowakei, Spanien, Südafrika, Südkorea, Taiwan, Tschechien, Türkei, Ukraine, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich, Weißrussland
f. nachdem alle randomisierten Patientinnen und Patienten Woche 26 erreicht haben
g. nachdem alle randomisierten Patientinnen und Patienten die doppelblinde Behandlungsphase (Woche 48) beendet haben
h. nachdem alle randomisierten Patientinnen und Patienten Woche 72 erreicht haben
i. Vor Protokoll-Amendment 2 (08.01.2016) war der primäre Endpunkt die Veränderung des mTSS zu Woche 26.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte[a]
ACR 20: Verbesserung der American-College-of-Rheumatology-Kriterien um 20 %; CRP: C-reaktives Protein; DAS: Disease Activity Score; DAS 28: DAS basierend auf 28 Gelenken; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; FDA: U.S. Food and Drug Administration; mTSS: Modified total Sharp Score; MTX: Methotrexat; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
SELECT COMPARE	Upadacitinib 15 mg oral, 1-mal/Tag[a] + Placebo subkutan, alle 2 Wochen	Adalimumab 40 mg subkutan, alle 2 Wochen[a] + Placebo oral, 1-mal/Tag
	Erlaubte Vor- und Begleitbehandlung ▪ MTX: Fortführung der seit ≥ 3 Monaten bestehenden oralen oder parenteralen MTX-Therapie, ≥ 4 Wochen in stabiler Dosis (15 mg bis 25 mg pro Woche) vor der 1. Gabe der Studienmedikation; bei Unverträglichkeit von Dosierungen ≥ 12,5 mg/Woche: stabile Dosis von ≥ 10 mg/Woche ▪ Folsäure- / Folinsäure-Supplementierung ▪ NSARs, Paracetamol in stabiler Dosis ≥ 1 Woche vor der 1. Gabe der Studienmedikation bis Woche 26[b] ▪ orale Kortikosteroide (≤ 10 mg Prednison oder Äquivalent täglich) oder inhalative Kortikosteroide in stabiler Dosis ≥ 4 Wochen vor der 1. Gabe der Studienmedikation bis Woche 26[b, c] ▪ Kortikosteroide (i. a., i. m., i. v., etc.): ≤ 2 Injektionen ab Woche 26[d] ▪ weitere csDMARDs (exkl. MTX): frühestens ab Woche 26[e] gleichzeitige Gabe von ≤ 2 csDMARDs (ausgenommen Kombination aus MTX und Leflunomid)[f] **Nicht erlaubte Vorbehandlung** ▪ JAK-Inhibitoren ▪ bDMARD ≥ 3 Monate mit unzureichendem Ansprechen[g] **Nicht erlaubte Begleitbehandlung** ▪ bDMARDs[f] ▪ starke Opiate (z. B. Oxycodon, Morphin) ▪ starke CYP3A-Inhibitoren und -Induktoren ▪ traditionelle chinesische Medizin ▪ Lebendimpfstoffe	

a. Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen erhielten folgende Therapieanpassungen:
- Patientinnen und Patienten mit < 20 % Verbesserung in der Anzahl geschwollener und druckschmerzhafter Gelenke zu Woche 14, 18 oder 22 im Vergleich zu Studienbeginn wechselten unter Aufrechterhalten der Verblindung in den jeweils anderen Behandlungsarm.
- Patientinnen und Patienten, die zu Woche 26 keine niedrige Krankheitsaktivität (definiert als CDAI ≤ 10) erreicht hatten, wechselten unter Aufrechterhalten der Verblindung in den jeweils anderen Behandlungsarm.
- Ab Woche 48 mussten Patientinnen und Patienten mit < 20 % Verbesserung in der Anzahl geschwollener und druckschmerzhafter Gelenke an 2 aufeinanderfolgenden Visiten im Vergleich zu Studienbeginn die Studienmedikation beenden.

b. Ab Woche 26 waren Anpassungen nach lokalen Vorgaben erlaubt.
c. Ab Woche 26 waren hoch dosierte Kortikosteroidbehandlungen (Prednisonäquivalent ≤ 0,5 mg/kg Körpergewicht/Tag) im Falle von Krankheitsschüben für maximal 3 Tage erlaubt.
d. nicht erlaubt innerhalb von 8 Wochen vor der 1. Gabe der Studienmedikation bis Woche 26; nicht erlaubt innerhalb von 21 Tagen vor einer Studienvisite, injizierte Gelenke wurden für die folgenden 3 Monate als „nicht beurteilbar“ eingestuft

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich:
Upadacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
e. Zu csDMARDs liegen in den Studienunterlagen widersprüchliche Angaben zum Zeitpunkt vor, ab dem Anpassungen nach lokalen Vorgaben erlaubt waren (Woche 48 bzw. Woche 26). f. csDMARDs (ausgenommen. MTX) und bDMARDs mussten mindestens 4 Wochen vor der 1. Gabe der Studienmedikation abgesetzt werden. g. gemäß Studienprotokoll bei maximal 20 % der Studienpopulation erlaubt: Vorbehandlung mit bDMARD: ≤ 1 bDMARD (ausgenommen Adalimumab) mit Behandlungsdauer < 3 Monaten oder Abbruch der Behandlung wegen Unverträglichkeit (unabhängig von der Behandlungsdauer) bDMARD; biotechnologisch hergestelltes DMARD; CDAI: Clinical Disease Activity Index; csDMARD: konventionelles synthetisch hergestelltes DMARD; CYP3A: Cytochrom P450 3A; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; i. a.: intraartikulär; i. m.: intramuskulär; i. v.: intravenös; JAK: Januskinase; MTX: Methotrexat; NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SAP: statistischer Analyseplan		

Die Studie SELECT COMPARE ist eine 3-armige, randomisierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von Upadacitinib mit Adalimumab und Placebo, jeweils in Kombination mit MTX.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis eingeschlossen, die unzureichend auf MTX angesprochen haben.

Die Diagnose der rheumatoiden Arthritis musste mindestens 3 Monate zurückliegen und gemäß den American-College-of-Rheumatology(ACR)- / European-League-Against-Rheumatism (EULAR)-Klassifikationskriterien von 2010 erfolgt sein [11]. Patientinnen und Patienten mussten zum Studieneinschluss außerdem folgende Kriterien erfüllen:

- ≥ 6 geschwollene und ≥ 6 druckschmerzhafte Gelenke, basierend auf der Bewertung von 66 bzw. 68 Gelenken
- einen C-reaktives-Protein(CRP)-Wert von ≥ 5 mg/l
- entweder ≥ 3 Knochenerosionen oder ≥ 1 Knochenerosion und ein positiver Rheumafaktor-Test oder ein positiver Test auf Antikörper gegen zyklische citrullinierte Peptide (CCPs)

Die Patientinnen und Patienten mussten seit ≥ 3 Monaten eine kontinuierliche Behandlung mit MTX erhalten haben, die innerhalb der letzten 4 Wochen vor der 1. Gabe der Studienmedikation in einer stabilen Dosierung verabreicht wurde. Diese Dosierung wurde als Begleitbehandlung während der Studie fortgeführt. Eine Begleitbehandlung mit weiteren csDMARDs – abgesehen von MTX – war innerhalb der Studie bis Woche 26 nicht erlaubt.

Insgesamt wurden 1629 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:1:2 auf die 3 Behandlungsarme Upadacitinib + MTX (N = 651), Adalimumab + MTX (N = 327) und Placebo + MTX (N = 651) randomisiert. Neben der Vorbehandlung mit bDMARD (ja / nein) wurde dabei

nach geografischer Region stratifiziert. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind ausschließlich die Studienarme Upadacitinib + MTX und Adalimumab + MTX relevant, sodass sich die nachfolgende Beschreibung nur auf diese beiden Studienarme bezieht.

Die Behandlung mit Upadacitinib und Adalimumab erfolgte gemäß den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation [12,13]. Die geplante doppelblinde, randomisierte Behandlungsphase betrug 48 Wochen. In der anschließenden, noch laufenden Extensionsphase wird die Behandlung der Patientinnen und Patienten offen fortgeführt.

Der primäre Endpunkt der Studie war für die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) definiert als der Anteil von Patientinnen und Patienten mit einem Disease Activity Score (DAS) basierend auf 28 Gelenken (DAS 28) < 2,6 und für die U.S. Food and Drug Administration (FDA) als Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung der ACR-Kriterien um 20 % (ACR 20), jeweils zu Woche 12. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen (UEs) erhoben.

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die verschiedenen Endpunktkategorien in der doppelblinden Behandlungsphase bis Woche 48. Auf die Darstellung der geplanten Dauer der Nachbeobachtung in der Extensionsphase wird verzichtet, da diese Phase in der vorliegenden Situation nicht relevant ist (siehe unten).

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung (doppelblinde Behandlungsphase [48 Wochen]) – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Geplante Nachbeobachtung**
SELECT COMPARE	
Mortalität	
Gesamtmortalität	▪ siehe Angaben zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen
Morbidität	
alle Endpunkte der Kategorie Morbidität	▪ bei vorzeitigem Studienabbruch: Studienvisite innerhalb von 2 Wochen ▪ nach Therapieende: keine Nachbeobachtung geplant
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
SF-36v2	▪ bei vorzeitigem Studienabbruch: Studienvisite innerhalb von 2 Wochen ▪ nach Therapieende: keine Nachbeobachtung geplant
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	▪ nach Abschluss von 48 Wochen unter Studienmedikation und anschließender Teilnahme an der offenen Extensionsphase: keine Nachbeobachtung geplant ▪ nach Abschluss von 48 Wochen unter Studienmedikation ohne anschließende Teilnahme an der nachfolgenden offenen Extensionsphase: ▫ 30 Tage nach letzter Gabe der Studienmedikation ▫ 70 Tage Follow-up: nach der letzten Gabe für Patientinnen und Patienten mit subkutaner Studienmedikation[a, b] ▪ bei vorzeitigem Therapieabbruch mit Fortsetzung der Studienteilnahme: Studienvisite innerhalb von 2 Wochen, nachfolgend: ▫ 30 Tage Follow-up[c] ▫ 70 Tage Follow-up: nach der letzten Gabe für Patientinnen und Patienten mit subkutaner Studienmedikation[a, b, c] ▪ bei vorzeitigem Studienabbruch: Studienvisite innerhalb von 2 Wochen, nachfolgend: ▫ optional 30 Tage Follow-up ▫ optional 70 Tage Follow-up: nach der letzten Gabe für Patientinnen und Patienten mit subkutaner Studienmedikation[a, b]

a. entfällt für Patientinnen und Patienten, die zwischenzeitlich mit einer kommerziellen Adalimumab-Therapie begonnen haben
b. Aus den vorliegenden Daten geht nicht klar hervor, ob die Dauer der Nachbeobachtung für beide Behandlungsarme unterschiedlich lang war oder nicht, da diskrepante Angaben vorliegen.
c. entfällt für Patientinnen und Patienten, falls zu diesem Zeitpunkt eine reguläre Studienvisite in der doppelblinden Behandlungsphase erfolgte

MTX: Methotrexat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2

Für Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität war nach Therapieende keine Nachbeobachtung geplant. Bei vorzeitigem Studienabbruch erfolgte eine Visite zur Nachbeobachtung innerhalb von 2 Wochen nach der letzten Gabe der Studienmedikation. Es

ist anzunehmen, dass Endpunkte der Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen für Patientinnen und Patienten mit vorzeitigem Therapieabbruch und für Patientinnen und Patienten, die die Studie nach Abschluss der doppelblinden Phase von 48 Wochen beendet haben, für die beiden Studienarme unter bestimmten Bedingungen unterschiedlich lange nachbeobachtet wurden: 30 Tage im Interventionsarm und 70 Tage im Vergleichsarm. Dies geht nicht eindeutig aus den Studienunterlagen hervor. Allerdings setzte ein Großteil der Patientinnen und Patienten (etwa 87 %) die Studie nach Abschluss der doppelblinden Phase in der offenen Extensionsphase fort. In diesem Fall war keine Nachbeobachtung von UEs geplant. Weitere Angaben zur Dauer der Nachbeobachtung liegen nicht vor. Daher bleibt unklar, für wie viele Patientinnen und Patienten die Nachbeobachtung zum relevanten Auswertungszeitpunkt Woche 26 sowie den weiteren Zeitpunkten (siehe unten) tatsächlich unterschiedlich war. Dies wird bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.4.2.2).

In der Studie SELECT COMPARE erfolgten zu prädefinierten Zeitpunkten Therapieanpassungen, wenn bestimmte Kriterien für das Ansprechen auf die Behandlung nicht erfüllt waren. Zu Woche 14, 18 oder 22 wechselten Patientinnen und Patienten mit < 20 % Verbesserung in der Anzahl geschwollener und druckschmerzhafter Gelenke im Vergleich zu Studienbeginn unter Aufrechterhalten der Verblindung im Rahmen einer Rescue-Therapie in den jeweils anderen Behandlungsarm. Zu Woche 26 erfolgte ein solcher Wechsel für Patientinnen und Patienten, die keine niedrige Krankheitsaktivität, definiert als Clinical Disease Activity Index (CDAI) ≤ 10, erreicht hatten. Darüber hinaus waren ab Woche 26 sowohl Anpassungen der Begleitmedikation z. B. mit Kortikosteroiden oder nicht steroidalen Antirheumatika (NSARs) nach lokalen Vorgaben erlaubt, als auch die Begleitbehandlung mit weiteren csDMARDs zusätzlich zu MTX, wobei nicht mehr als 2 csDMARDs gleichzeitig gegeben werden durften. Ausgenommen war allerdings eine Kombination aus MTX und Leflunomid. Eine Begleitbehandlung mit weiteren csDMARDs zusätzlich zu MTX entspricht allerdings nicht den Vorgaben der Fachinformation von Upadacitinib [13] bzw. Adalimumab [12]. Es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten eine solche Behandlung als Therapieanpassung erhalten haben. Für die vorliegende Nutzenbewertung bleibt dies allerdings ohne Konsequenz, da die Auswertungen zu Woche 26 für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden (zur Begründung siehe nachfolgende Ausführungen sowie Abschnitt 2.7.4.1). Ab Woche 48 mussten Patientinnen und Patienten mit < 20 % Verbesserung in der Anzahl geschwollener und druckschmerzhafter Gelenke an 2 aufeinanderfolgenden Visiten im Vergleich zu Studienbeginn die Studienmedikation beenden.

Auswertungszeitpunkte

Für die laufende Studie SELECT COMPARE liegen Auswertungen zu 3 Zeitpunkten vor:

- Auswertungen zu Woche 26, basierend auf dem prädefinierten Datenschnitt vom 02.02.2018, nachdem alle randomisierten Patientinnen und Patienten Woche 26 erreicht haben

- Auswertungen zu Woche 48, basierend auf dem Datenschnitt vom 06.07.2018, nachdem alle randomisierten Patientinnen und Patienten die doppelblinde Behandlungsphase (Woche 48) beendet haben
- Auswertungen zu Woche 72, basierend auf dem Datenschnitt vom 26.12.2018, nachdem alle randomisierten Patientinnen und Patienten Woche 72 erreicht haben; damit umfassen die Auswertungen auch Daten nach Entblindung der Behandlung; nach Angaben des pU für die Zulassungsbehörden relevante Auswertungen

Für Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität zieht der pU Auswertungen zu Woche 26 heran mit der Begründung, dass die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Therapiewechsel zu diesem Zeitpunkt moderat gewesen sei, sodass diesbezügliche potenzielle Verzerrungen durch adäquate Auswertemethoden adressiert werden könnten. Zusätzlich stellt der pU im Dossier für alle Nutzenendpunkte ergänzend Analysen zu den Zeitpunkten Woche 12 und Woche 48 dar. Für die Endpunkte zur Mortalität und zu Nebenwirkungen zieht der pU Auswertungen zu Woche 48 heran, da die von ihm vorgelegten Ereigniszeitanalysen eine angemessene Auswertung seien.

Entgegen dem Vorgehen des pU werden in der vorliegenden Nutzenbewertung für alle eingeschlossenen Endpunkte Auswertungen zu Woche 26 herangezogen. Dies wird nachfolgend unter Hinzunahme der Angaben aus Tabelle 9 begründet.

Tabelle 9 zeigt, wie viele Patientinnen und Patienten bis Woche 48 als Rescue-Therapie in den jeweils anderen Behandlungsarm wechselten, wie viele Patientinnen und Patienten die Therapie bzw. die Studie bis Woche 72 abgebrochen haben und wie viele Patientinnen und Patienten bis Woche 72 die ursprünglich zugeteilte Therapie erhalten haben.

Tabelle 9: Anzahl Patientinnen und Patienten unter zugewiesener Therapie, mit Therapiewechsel, Therapieabbruch und Studienabbruch – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX

Studie **Charakteristika** **Zeitpunkt**	**Upadacitinib + MTX** **N[a] = 651**	**Adalimumab + MTX** **N[a] = 327**
SELECT COMPARE		
unter Rescue-Therapie, n (%)		
Woche 14	78 (12,0)	56 (17,1)
Woche 18	107 (16,4)[b]	70 (21,4)[b]
Woche 22	125 (19,2)[b]	77 (23,5)[b]
Woche 26	126 (19,4)	82 (25,1)
Woche 48	252 (38,7[b])	159 (48,6[b])
Therapieabbruch, n (%)		
Woche 26	51 (7,8)[b, c]	39 (11,9)[b, c]
Woche 48	75 (11,5)[d]	58 (17,7)[d]
Woche 72[e]	130 (20,0)[b, f]	74 (22,6)[b, f]
auf ursprünglich zugeordneter Therapie, n (%)		
Woche 26	481 (73,9)[b]	208 (63,6)[b]
Woche 48	343 (52,5[b])	127 (38,8[b])
Woche 72[e]	324 (49,8[b])	122 (37,3[b])
Studienabbruch, n (%)		
Woche 26	61 (9,4)[b]	41 (12,5)[b]
Woche 48	71 (10,9)[g]	49 (15,0)[g]
Woche 72[e]	111 (17,1)[b, h]	59 (18,0)[b, h]

a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.
b. eigene Berechnung
c. davon Patientinnen und Patienten mit Abbruch der Rescue-Therapie: im Upadacitinib-Arm: N = 7, im Adalimumab-Arm: N = 2
d. davon Patientinnen und Patienten mit Abbruch der Rescue-Therapie: im Upadacitinib-Arm: N = 19, im Adalimumab-Arm: N = 17
e. Upadacitinib: 576 (88,5 %), Adalimumab: 277 (84,7 %) der Patientinnen und Patienten wurden in Periode 2 (Woche 48 bis Woche 72) eingeschlossen.
f. davon Patientinnen und Patienten mit Abbruch der Rescue-Therapie: im Upadacitinib-Arm: N = 56, im Adalimumab-Arm: N = 28
g. davon Patientinnen und Patienten mit Abbruch unter Rescue-Therapie: im Upadacitinib-Arm: N = 18, im Adalimumab-Arm: N = 14
h. davon Patientinnen und Patienten mit Abbruch unter Rescue-Therapie: im Upadacitinib-Arm: N = 45, im Adalimumab-Arm: N = 21

MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Bis Woche 26 war bereits 1 Viertel der Patientinnen und Patienten von der Vergleichstherapie Adalimumab + MTX auf Upadacitinib + MTX als Rescue-Therapie gewechselt. Zu Woche 48

traf dies auf fast die Hälfte der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm zu. Der Unterschied der Patientinnen und Patienten mit Rescue-Therapie zwischen den Behandlungsarmen nahm von etwa 6 Prozentpunkten zu Woche 26 bis Woche 48 auf etwa 10 Prozentpunkte zu. Bei gemeinsamer Betrachtung der Patientinnen und Patienten mit Therapiewechsel und -abbruch wird deutlich, dass in der Studie zum Zeitpunkt Woche 48 nur noch etwa 39 % der Patientinnen und Patienten, die auf die Vergleichstherapie randomisiert wurden, mit Adalimumab + MTX behandelt wurden.

Behandlungsschemata mit strikten Therapieanpassungen bei unzureichendem Ansprechen nach einer Behandlung über 3 bis 6 Monate werden gemäß aktueller deutscher und europäischer Leitlinien zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis empfohlen [14,15]. Studiendesigns, die eine Therapieanpassung auf eine in der Indikation zugelassene Standardtherapie vorsehen, sind daher grundsätzlich wünschenswert. Der Wechsel in der Studie SELECT COMPARE von Adalimumab auf Upadacitinib, das zum Zeitpunkt der Zulassung noch nicht als Standardtherapie anzusehen ist, kann sich allerdings potenziell verzerrend auf die Ergebnisse der Nutzenbewertung auswirken. In der vorliegenden Situation wirkt sich die potenzielle Verzerrung zu Woche 48 durch den deutlich höheren Anteil an Patientinnen und Patienten mit einem solchen Wechsel stärker aus als zu Woche 26. Darüber hinaus ist unklar, wie hoch der Anteil an Patientinnen und Patienten ist, der entgegen der Zulassung von Upadacitinib und Adalimumab ab Woche 26 Therapieanpassungen durch die Hinzunahme weiterer csDMARDs erhalten hat. Daher werden für die vorliegende Nutzenbewertung Auswertungen zu Woche 26 herangezogen (siehe auch Abschnitt 2.7.4.1).

Analysearten

In der Studie SELECT COMPARE war als primäre Analyse für binäre Variablen geplant, alle Patientinnen und Patienten mit Werten nach Therapiewechsel und Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten zum Auswertungszeitpunkt mittels Non-Responder Imputation (NRI) zu ersetzen. Der pU bezeichnet diese Analysen als RNRI (NRI nach dem Wechsel auf eine Rescue-Therapie). Als Sensitivitätsanalyse waren in der Studie SELECT COMPARE für binäre Variablen Auswertungen geplant, die tatsächlich beobachtete Werte berücksichtigen, ohne Ersetzung fehlender Werte sowie ohne Ersetzung von Werten nach Therapiewechsel. Der pU zieht Auswertungen mit RNRI-Ersetzung als primäre Analyse für binäre Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität heran. Zusätzlich legt der pU Sensitivitätsanalysen vor, in denen ausschließlich fehlende Werte als Non-Response ersetzt werden, während Werte von Patientinnen und Patienten nach Therapiewechsel nicht ersetzt werden. Diese Analysen bezeichnet der pU als NRI-Ersetzung. Für Endpunkte mit hohem Verzerrungspotenzial betrachtet der pU diese Sensitivitätsanalysen mit NRI-Ersetzung, um zu überprüfen, ob die Aussagesicherheit der Ergebnisse der RNRI-Analysen wegen des hohen Verzerrungspotenzials herabgesetzt werden muss. Darüber hinaus stellt der pU für binäre Endpunkte zum Zeitpunkt Woche 26 ergänzend Ereigniszeitanalysen dar.

Für stetige Variablen war in der Studie SELECT COMPARE geplant, Werte nach einem Therapiewechsel mit dem letzten beobachteten Wert vor dem Therapiewechsel zu ersetzen

(Last Observation carried forward [LOCF]). Sensitivitätsanalysen waren in der Studie SELECT COMPARE für stetige Variablen nicht geplant. Der pU legt Auswertungen vor, in denen sowohl Werte nach einem Therapiewechsel als auch fehlende Werte mit dem letzten Wert vor Therapiewechsel bzw. mit dem letzten beobachteten Wert ersetzt werden und bezeichnet diese Analysen als Rescue last Observation carried forward (RLOCF). Diese Auswertungen zieht er als primäre Analyse für stetige Endpunkte der Kategorie Morbidität heran. Zusätzlich legt der pU Sensitivitätsanalysen vor, in denen Werte nach einem Therapiewechsel nicht ersetzt werden, sondern nur fehlende Werte und bezeichnet diese Analysen als Last Observation carried forward (LOCF). Für Endpunkte mit hohem Verzerrungspotenzial betrachtet der pU diese Sensitivitätsanalysen mit LOCF-Ersetzung, um zu überprüfen, ob die Aussagesicherheit der Ergebnisse der RLOCF-Analysen wegen des hohen Verzerrungspotenzials herabgesetzt werden muss.

Für UEs waren in der Studie SELECT COMPARE als primäre Analyse Auswertungen auf Basis von naiven Raten geplant, in denen Patientinnen und Patienten nach Therapiewechsel zensiert wurden. Der pU zieht diese Auswertungen nicht heran, sondern legt für Endpunkte der Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen Ereigniszeitanalysen zu Woche 48 vor, in denen Patientinnen und Patienten nach Therapiewechsel zensiert wurden.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden für Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität als primäre Analyse in Übereinstimmung mit dem pU für binäre Endpunkte Auswertungen mit RNRI-Ersetzung herangezogen und für stetige Endpunkte Auswertungen mit RLOCF-Ersetzung. Für Endpunkte mit hohem Verzerrungspotenzial werden zusätzlich die vom pU vorgelegten Sensitivitätsanalysen mit NRI- bzw. LOCF-Ersetzung herangezogen, um zu überprüfen, ob die Aussagesicherheit der Ergebnisse wegen des hohen Verzerrungspotenzials herabgesetzt werden muss. Sensitivitätsanalysen werden ausschließlich für Endpunkte betrachtet, für die neben einem hohen Verzerrungspotenzial statistisch signifikante und klinisch relevante Ergebnisse vorliegen. Zum konkreten Vorgehen bei diesen Endpunkten siehe Abschnitte 2.4.2.3 und 2.4.3.2.

Für Endpunkte der Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen werden auf Basis der naiven Raten, in denen Patientinnen und Patienten nach Therapiewechsel zensiert wurden, eigene Berechnungen mit dem Effektmaß relatives Risiko (RR) durchgeführt. Sensitivitätsanalysen liegen für diese Endpunkte nicht vor. Für alle Endpunkte werden dabei wie oben beschrieben Auswertungen zu Woche 26 herangezogen (siehe auch Abschnitte 2.7.4.1 und 2.7.4.2).

Patientencharakteristika

Tabelle 10 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (mehrseitige Tabelle)

Studie **Charakteristika** **Kategorie**	**Upadacitinib + MTX** **N[a] = 651**	**Adalimumab + MTX** **N[a] = 327**
SELECT COMPARE		
Alter [Jahre], MW (SD)	54 (12)	54 (12)
Geschlecht [w / m], %	80 / 20	79 / 21
Region, n (%)		
Nordamerika	122 (19)	60 (18)
Süd- / Mittelamerika	173 (27)	86 (26)
Osteuropa	262 (40)	132 (40)
Westeuropa	35 (5)	19 (6)
Asien	21 (3)	10 (3)
andere	38 (6)	20 (6)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Jahre], Median [Q1; Q3]	5,5 [2,3; 11,5]	5,5 [2,3; 11,9]
Rheumafaktor-Status, n (%)		
positiv	521 (80)	265 (81)
negativ	130 (20)	62 (19)
Anti-CCP, n (%)		
positiv	525 (81)	264 (81)
negativ	126 (19)	63 (19)
DAS 28 (CRP), (Krankheitsaktivität zu Studienbeginn), MW (SD)	5,8 (1,0)	5,9 (1,0)
DAS 28 (CRP), (Krankheitsaktivität zu Studienbeginn), n (%)		
≤ 5,1	149 (23)	71 (22)
> 5,1	498 (76)	254 (77)
unbekannt	4 (1[b])	2 (1[b])
Knochengelenkerosionsscore[c], MW (SD)	16,5 (26,4)	15,4 (23,1)
Gelenkverengungsscore[d], MW (SD)	17,5 (25,1)	19,2 (25,8)
mTSS, MW (SD)	34,0 (50,1)	34,5 (47,1)
Anzahl druckschmerzhafter Gelenke[e], MW (SD)	15,0 (6,9)	15,1 (7,0)
Anzahl geschwollener Gelenke[e], MW (SD)	11,4 (5,6)	11,7 (5,5)
Funktionsstatus [HAQ-DI], MW (SD)	1,6 (0,6)	1,6 (0,6)
Vorbehandlung		
Anzahl csDMARDs, n (%)		
1	438 (67)	189 (58)
2	129 (20)	94 (29)
3	68 (10)	34 (10)
≥ 4	16 (2)	10 (3)
bDMARDs, n (%)		
ja	54 (8)	34 (10)
nein	597 (92)	293 (90)

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (mehrseitige Tabelle)

Studie **Charakteristika** **Kategorie**	**Upadacitinib + MTX** **N[a] = 651**	**Adalimumab + MTX** **N[a] = 327**

a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.
b. eigene Berechnung
c. basierend auf dem Schweregrad der Erosion in 32 Gelenken der Hände und 12 Gelenken der Füße
d. basierend auf dem Schweregrad der Gelenkverengung in 30 Gelenken beider Hände und 12 Gelenken beider Füße
e. basierend auf 28 Gelenken

bDMARD: biotechnologisch hergestelltes DMARD; CCP: zyklisches citrulliniertes Peptid; CDAI: Clinical Disease Activity Index; CRP: C-reaktives Protein; csDMARD: konventionelles synthetisch hergestelltes DMARD; DAS: Disease Activity Score; DAS 28: DAS basierend auf 28 Gelenken;
DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; m: männlich; mTSS: Modified total Sharp Score; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert;
n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der jeweiligen Kategorie; N: Anzahl Patientinnen und Patienten;
Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung;
VAS: visuelle Analogskala, w: weiblich

Die demografischen und klinischen Charakteristika zwischen den beiden Armen der Studie SELECT COMPARE sind hinreichend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel etwa 54 Jahre alt und mit etwa 80 % überwiegend Frauen. Etwa 3 Viertel der Patientinnen und Patienten wies zu Studienbeginn eine hohe Krankheitsaktivität (definiert als DAS 28 [CRP] > 5,1) auf. Die Anzahl an geschwollenen Gelenken lag im Mittel bei etwa 11 von 28 Gelenken, und bei etwa 80 % der Patientinnen und Patienten lagen weitere ungünstige Prognosefaktoren vor, wie ein positiver Rheumafaktor- oder Anti-CCP-Antikörper-Status. Etwa 60 % bis 70 % der Patientinnen und Patienten waren mit 1 csDMARD vorbehandelt, die weiteren Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 csDMARDs. Eine eingeschränkte Vorbehandlung mit bDMARDs für < 3 Monate oder mit Abbruch wegen Unverträglichkeit trotz Ansprechen auf die Therapie erhielten 8 % bis 10 % der Studienpopulation. Die überwiegende Mehrheit der Studienpopulation entspricht damit der für diese Fragestellung relevanten Population der erwachsenen Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 11 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
SELECT COMPARE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
MTX: Methotrexat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

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

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2):

- Mortalität
  - Gesamtmortalität
- Morbidität
  - klinische Remission
  - niedrige Krankheitsaktivität
  - druckschmerzhafte Gelenke
  - geschwollene Gelenke
  - Schmerz (erhoben über eine visuelle Analogskala [VAS])
  - patientenberichtete Einschätzung der Krankheitsaktivität (erhoben über eine VAS)
  - körperlicher Funktionsstatus (erhoben über den Health Assessment Questionnaire – Disability Index [HAQ-DI])
  - Fatigue (erhoben über den Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue [FACIT-Fatigue])
  - Morgensteifigkeit (Schwere [erhoben über eine numerische Ratingskala, NRS], Dauer)

  - Gesundheitszustand (erhoben über die VAS des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions [EQ-5D])
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - erhoben über den körperlichen und psychischen Summenscore des Short Form-36 Health Survey Version 2 (SF-36v2)
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
  - Abbruch wegen UEs
  - Infektionen (Systemorganklasse [SOC] „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, UEs)
  - schwerwiegende Infektionen (SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, SUEs)
  - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2).

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie SELECT COMPARE Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX

Studie	**Endpunkte**															
	Gesamtmortalität	**Klinische Remission (CDAI ≤ 2,8, SDAI ≤ 3,3, boolesche Definition)[a]**	**Niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10, SDAI ≤ 11)[a, b]**	**Druckschmerzhafte Gelenke[c]**	**Geschwollene Gelenke[c]**	**Schmerz (VAS)**	**Patientenberichtete Einschätzung der Krankheitsaktivität (VAS)**	**Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)**	**Fatigue (FACIT-Fatigue)**	**Morgensteifigkeit (Schwere [NRS], Dauer)**	**Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)**	**SUEs**	**Abbruch wegen UEs**	**Infektionen[d]**	**Schwerwiegende Infektionen[d]**
SELECT COMPARE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt primär auf Basis des CDAI, siehe Abschnitt 2.7.4.3.2.
b. ergänzende Darstellung: DAS 28 (CRP) ≤ 3,2 und DAS 28 (ESR) ≤ 3,2, siehe Anhang B.1
c. basierend auf 28 Gelenken
d. Zur Erhebung von Infektionen werden alle UEs der MedDRA SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ herangezogen, zur Erhebung der schwerwiegenden Infektionen alle SUEs.

CDAI: Clinical Disease Activity Index; CRP: C-reaktives Protein; DAS: Disease Activity Score; DAS 28: DAS basierend auf 28 Gelenken; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MTX: Methotrexat; NRS: numerische Ratingskala; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SDAI: Simplified Disease Activity Index; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

2.4.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX

Studie		**Endpunkte**																			
			Klinische Remission[a]			**Niedrige Krankheits-aktivität[a, b]**															
	Studienebene	**Gesamtmortalität**	**CDAI ≤ 2,8**	**SDAI ≤ 3,3**	**Boolesche Definition**	**CDAI ≤ 10**	**SDAI ≤ 11**	**Druckschmerzhafte Gelenke[c]**	**Geschwollene Gelenke[c]**	**Schmerz (VAS)**	**Patientenberichtete Einschätzung der Krankheitsaktivität (VAS)**	**Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)**	**Fatigue (FACIT-Fatigue)**	**Morgensteifigkeit (Schwere [NRS], Dauer)**	**Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)**	**SUEs**	**Abbruch wegen UEs**	**Infektionen[d]**	**Schwerwiegende Infektionen[d]**
SELECT COMPARE	N	H[e,f]	N	N	N	H[e]	H[e]	H[e]	H[e]	H[e]	H[e]	H[e]	H[e]	H[e]	H[e]	H[e]	H[e, f]	H[e, f]	H[e, f]	H[e, f]

a. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt primär auf Basis des CDAI, siehe Abschnitt 2.7.4.3.2.
b. ergänzende Darstellung: DAS 28 (CRP) ≤ 3,2 und DAS 28 (ESR) ≤ 3,2, siehe Anhang B.1
c. basierend auf 28 Gelenken
d. Zur Erhebung von Infektionen werden alle UEs der MedDRA SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ herangezogen, zur Erhebung der schwerwiegenden Infektionen alle SUEs.
e. zum relevanten Analysezeitpunkt Woche 26 hohe Anteile an Patientinnen und Patienten mit Therapiewechsel (Upadacitinib: 19,4 %; Adalimumab: 25,1 %) und Therapieabbruch (Upadacitinib: 7,8 %; Adalimumab: 11,9 %)
f. potenziell unterschiedlich lange Nachbeobachtungszeiten zwischen den Therapiearmen (Upadacitinib: 30 Tage; Adalimumab: 70 Tage)

CDAI: Clinical Disease Activity Index; CRP: C-reaktives Protein; DAS: Disease Activity Score; DAS 28: DAS basierend auf 28 Gelenken; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MTX: Methotrexat; N: niedrig; NRS: numerische Ratingskala; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SDAI: Simplified Disease Activity Index; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse zu allen Endpunkten abgesehen vom Endpunkt klinische Remission als hoch eingestuft, da es einen hohen Anteil an Patientinnen und Patienten mit Therapiewechsel oder -abbruch gab. Für Endpunkte zur Mortalität und zu Nebenwirkungen besteht zudem eine zusätzliche Unsicherheit durch potenziell unterschiedlich lange Nachbeobachtungszeiten zwischen den Studienarmen. Für Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden bei statistisch signifikanten und ggf. klinisch relevanten Ergebnissen der primären Analyse, in der Patientinnen und Patienten mit Therapiewechsel oder -abbruch als Non-Responder bzw. mit ihrem letzten beobachteten Wert eingehen (siehe Abschnitt 2.4.1.2), Sensitivitätsanalysen herangezogen, in denen Werte von Patientinnen und Patienten mit Therapiewechsel nicht ersetzt werden. Bei übereinstimmenden Ergebnissen wird die Aussagesicherheit der Ergebnisse trotz des hohen Verzerrungspotenzials nicht herabgestuft.

Dies stimmt insofern mit der Einschätzung des pU überein, als dieser zu derselben Einschätzung des Verzerrungspotenzials kommt und für Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität ebenfalls Sensitivitätsanalysen zur Einschätzung der Aussagesicherheit der Ergebnisse heranzieht. Allerdings basiert der pU seine Einschätzung für Endpunkte zu Nebenwirkungen und zur Mortalität auf einem anderen Auswertungszeitpunkt sowie einer anderen Analyseart (siehe Abschnitt 2.4.1.2).

Für die Ergebnisse zum Endpunkt klinische Remission wird das Verzerrungspotenzial – in Übereinstimmung mit der Einschätzung des pU – als niedrig eingestuft, da der hohe Anteil an Patientinnen und Patienten mit Therapiewechsel oder -abbruch für diesen Endpunkt durch eine angemessene Ersetzungsstrategie adressierbar ist.

Eine ausführliche Begründung zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials findet sich in Abschnitt 2.7.4.2.

2.4.2.3 Ergebnisse

Tabelle 14 und Tabelle 15 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Upadacitinib + MTX mit Adalimumab + MTX bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabellen zu häufigen UEs, SUEs und Abbruch wegen UEs sind in Anhang A.1 dargestellt. Zudem werden die Ergebnisse zu DAS 28 (CRP) $\leq$ 3,2 und DAS 28 (Erythrozytensedimentationsrate [ESR]) $\leq$ 3,2 in Anhang B.1 ergänzend dargestellt.

Tabelle 14: Ergebnisse (Gesamtmortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (mehrseitige Tabelle)

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt** **Ersetzungsstrategie**	**Upadacitinib + MTX**		**Adalimumab + MTX**		**Upadacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX**
	N	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI]; p-Wert**
SELECT COMPARE (Auswertungen zu Woche 26)					
Mortalität					
Gesamtmortalität	650	0 (0)	327	2 (0,6)	–[a]; 0,046[b]
Morbidität					
klinische Remission[c]					
CDAI ≤ 2,8					
RNRI[d]	651	150 (23,0)	327	45 (13,8)	1,67 [1,23; 2,27]; 0,001[e]
SDAI ≤ 3,3					
RNRI[d]	651	158 (24,3)	327	45 (13,8)	1,75 [1,29; 2,38]; < 0,001[e]
boolesche Definition					
RNRI[d]	651	117 (18,0)	327	32 (9,8)	1,84 [1,27; 2,65]; 0,001[e]
niedrige Krankheitsaktivität[c]					
CDAI ≤ 10					
RNRI[d]	651	343 (52,7)	327	125 (38,2)	1,38 [1,18; 1,61]; < 0,001[e]
Sensitivitätsanalyse: NRI[f]	651	370 (56,8)	327	151 (46,2)	1,23 [1,08; 1,41]; 0,002[e]
SDAI ≤ 11					
RNRI[d]	651	351 (53,9)	327	127 (38,8)	1,39 [1,19; 1,62]; < 0,001[e]
Sensitivitätsanalyse: NRI[f]	651	378 (58,1)	327	156 (47,7)	1,22 [1,07; 1,39]; 0,003[e]
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)[g]					
RNRI[d]	651	398 (61,1)	327	173 (52,9)	1,15 [1,02; 1,30]; 0,021[e]
Sensitivitätsanalyse: NRI[f]	651	480 (73,7)	327	234 (71,6)	1,03 [0,95, 1,12]; 0,492[e]
Fatigue (FACIT-Fatigue)[h]					
RNRI[d]	651	367 (56,4)	327	151 (46,2)	1,22 [1,07; 1,40]; 0,004[e]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
SF-36v2[i]					
körperlicher Summenscore					
RNRI[d]	651	361 (55,5)	327	155 (47,4)	1,17 [1,02; 1,33]; 0,024[e]
Sensitivitätsanalyse: NRI[f]	651	424 (65,1)	327	204 (62,4)	1,04 [0,94; 1,15]; 0,407[e]
psychischer Summenscore					
RNRI[d]	651	262 (40,2)	327	110 (33,6)	1,19 [1,00; 1,43]; 0,052[e]

Tabelle 14: Ergebnisse (Gesamtmortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (mehrseitige Tabelle)

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt** **Ersetzungsstrategie**	**Upadacitinib + MTX**		**Adalimumab + MTX**		**Upadacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX**
	N	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI]; p-Wert**
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	650	417 (64,2)	327	197 (60,2)	–
SUEs	650	24 (3,7)	327	14 (4,3)	0,86 [0,45; 1,64]; 0,736[b]
Abbruch wegen UEs	650	23 (3,5)	327	20 (6,1)	0,58 [0,32; 1,04]; 0,066[b]
Infektionen (SOC, UE)	650	225 (34,6)	327	95 (29,1)	1,19 [0,98; 1,45]; 0,082[b]
schwerwiegende Infektionen (SOC, SUE)	650	12 (1,8)	327	5 (1,5)	1,21 [0,43; 3,40]; 0,791[b]

a. KI nicht interpretierbar
b. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [16])
c. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt primär auf Basis des CDAI, siehe Abschnitt 2.7.4.3.2.
d. primäre Analyse; Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 26 und Patientinnen und Patienten mit Therapiewechsel vor Woche 26 werden als Non-Responder bewertet, Werte bei einem Therapiewechsel zu Woche 26 werden mit dem letzten Wert vor Behandlungswechsel ersetzt
e. Effektschätzung basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariable vorherige bDMARD-Behandlung (ja, nein) als Kovariablen
f. Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 26 werden als Non-Responder bewertet
g. Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um ≥ 0,22 Punkte
h. Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um ≥ 4 Punkte
i. Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um ≥ 5 Punkte; zu den Einzeldomänen (körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperlicher Schmerz, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion, psychisches Wohlbefinden) liegen ausschließlich Mittelwertdifferenzen vor (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2)

bDMARD: biotechnologisch hergestelltes DMARD; CDAI: Clinical Disease Activity Index; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRI: Non-Responder Imputation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNRI: NRI nach dem Wechsel auf eine Rescue-Therapie; RR: relatives Risiko; SDAI: Simplified Disease Activity Index; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (mehrseitige Tabelle)

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt** **Ersetzungsstrategie**	**Upadacitinib + MTX**			**Adalimumab + MTX**			**Upadacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX**
	N[a]	**Werte Studien-beginn MW (SD)**	**Änderung Studien-ende MW (SE)[b]**	**N[a]**	**Werte Studien-beginn MW (SD)**	**Änderung Studien-ende MW (SE)[b]**	**MD [95 %-KI]; p-Wert[b]**
SELECT COMPARE (Auswertungen zu Woche 26)							
Morbidität							
druckschmerzhafte Gelenke[c]							
RLOCF[d]	604	15,1 (6,8)	−10,6 (0,4)	288	14,9 (6,9)	−9,0 (0,4)	−1,63 [−2,46; −0,81]; < 0,001
Sensitivitätsanalyse: LOCF[e]	650	15,0 (6,9)	−11,5 (0,3)	323	15,1 (7,0)	−10,8 (0,3)	−0,65 [−1,29; −0;01]; 0,046
geschwollene Gelenke[c]							
RLOCF[d]	604	11,5 (5,6)	−8,4 (0,3)	288	11,5 (5,3)	−7,9 (0,4)	−0,48 [−1,13; 0,17]; 0,145
Schmerz (VAS)[f]							
RLOCF[d]	600	66,2 (20,8)	−36,8 (1,5)	287	66,6 (19,9)	−32,0 (1,8)	−4,88 [−8,28; −1,47]; 0,005 Hedges' g: −0,20 [−0,34; −0,06]
patientenberichtete Einschätzung der Krankheitsaktivität (VAS)[f]							
RLOCF[d]	600	64,7 (21,9)	−35,3 (1,6)	287	66,4 (20,8)	−29,5 (1,8)	−5,76 [−9,19; −2,33]; 0,001 Hedges' g: −0,24 [−0,38; −0,09]
Morgensteifigkeit[f]							
Schwere (NRS)							
RLOCF[d]	602	6,3 (2,3)	−3,8 (0,2)	284	6,3 (2,1)	−3,3 (0,2)	−0,48 [−0,81; −0,16]; 0,004 Hedges' g: −0,21 [−0,35; −0,07]
Dauer (min)							
RLOCF[d]	603	142,6 (185,8)	−100,5 (5,7)	285	149,2 (193,7)	−90,9 (6,8)	−9,57 [−22,16; 3,03]; 0,136

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (mehrseitige Tabelle)

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt** **Ersetzungsstrategie**	**Upadacitinib + MTX**			**Adalimumab + MTX**			**Upadacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX**
	N[a]	**Werte Studien-beginn MW (SD)**	**Änderung Studien-ende MW (SE)[b]**	**N[a]**	**Werte Studien-beginn MW (SD)**	**Änderung Studien-ende MW (SE)[b]**	**MD [95 %-KI]; p-Wert[b]**
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)[g]							
RLOCF[d]	596	48,6 (23,2)	19,4 (1,4)	285	49,3 (22,1)	17,2 (1,7)	2,24 [−0,92; 5,39]; 0,165

a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b. Effektschätzung basierend auf einer Kovarianzanalyse mit Behandlung und Stratifizierungsvariable vorherige bDMARD-Behandlung (ja, nein) als feste Effekte sowie Wert zu Studienbeginn als Kovariable
c. basierend auf 28 Gelenken
d. primäre Analyse; fehlende Werte sowie Werte nach einem Therapiewechsel werden mit dem letzten beobachteten Wert ersetzt
e. fehlende Werte werden mit dem letzten beobachteten Wert ersetzt
f. Eine negative Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung, eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für Upadacitinib + MTX.
g. Eine positive Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung; eine positive Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für Upadacitinib + MTX.

bDMARD: biotechnologisch hergestelltes DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation carried forward; RLOCF: Rescue last Observation carried forward; MD: Mittelwertdifferenz; min: Minuten; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRS: numerische Ratingskala; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala

Auf Basis der Studie SELECT COMPARE kann für den Endpunkt klinische Remission maximal ein Hinweis, zum Beispiel auf einen Zusatznutzen, abgeleitet werden. Für Endpunkte zur Mortalität und zu Nebenwirkungen können aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen bzw. einen höheren oder geringeren Schaden, ausgesprochen werden. Für Endpunkte zur Morbidität (ausgenommen klinische Remission) und gesundheitsbezogenen Lebensqualität können aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials zunächst maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden, endpunktspezifisch wird jedoch die Aussagesicherheit der Ergebnisse gegebenenfalls nicht herabgestuft, sodass maximal Hinweise abgeleitet werden können (siehe Abschnitt 2.4.2.2).

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib + MTX. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für die Ableitung der Gesamtmortalität Ereigniszeitanalysen zu Woche 48 heranzieht und auf Basis dieser Daten keinen Zusatznutzen ableitet.

Morbidität

Klinische Remission

Der Endpunkt klinische Remission wird operationalisiert über den CDAI ≤ 2,8, Simplified Disease Activity Index (SDAI) ≤ 3,3 oder die boolesche Definition nach ACR / EULAR. Die Bewertung der klinischen Remission erfolgt dabei primär auf Basis des CDAI ≤ 2,8.

Für den Endpunkt klinische Remission zeigt sich auf Basis des CDAI ≤ 2,8 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib + MTX. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Upadacitinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX. Dieser Effekt wird durch die Ergebnisse der Operationalisierungen SDAI ≤ 3,3 und boolesche Definition bestätigt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der für seine Bewertung allerdings nicht primär den CDAI ≤ 2,8 heranzieht, sondern CDAI ≤ 2,8, SDAI ≤ 3,3 und boolesche Definition in der Gesamtschau betrachtet.

Niedrige Krankheitsaktivität

Der Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität wird operationalisiert über das Erreichen der Kriterien CDAI ≤ 10 und SDAI ≤ 11. Die Bewertung der niedrigen Krankheitsaktivität erfolgt dabei primär auf Basis des CDAI ≤ 10.

Für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität zeigt sich auf Basis des CDAI ≤ 10 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib + MTX. Da sich dieser Effekt in der Sensitivitätsanalyse ohne Ersetzung von Patientinnen und Patienten mit Therapiewechsel bezüglich der statistischen Signifikanz bestätigt, ergibt sich trotz des hohen Verzerrungspotenzials ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Upadacitinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX. Dieser Effekt wird durch die Ergebnisse des SDAI ≤ 11 bestätigt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der für seine Bewertung allerdings nicht primär den CDAI ≤ 10 heranzieht, sondern CDAI ≤ 10, SDAI ≤ 11, sowie DAS 28 (CRP) ≤ 3,2 und DAS 28 (ESR) ≤ 3,2 in der Gesamtschau betrachtet.

Druckschmerzhafte Gelenke

Für den Endpunkt druckschmerzhafte Gelenke zeigt sich auf Basis der Mittelwertdifferenzen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib + MTX. Das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall (KI) der mittleren Veränderung schließt einen Unterschied von < 1 Gelenk ein. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Dies bestätigt sich in der Sensitivitätsanalyse. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib + MTX im Vergleich mit Adalimumab + MTX, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der die Anzahl druckschmerzhafte und geschwollene Gelenke gemeinsam betrachtet und auf Basis des Responsekriteriums, dass sich maximal 1 Gelenk als druckschmerzhaft (bzw. geschwollen) erweist, einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Geschwollene Gelenke

Für den Endpunkt geschwollene Gelenke zeigt sich auf Basis der Mittelwertdifferenzen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib + MTX im Vergleich mit Adalimumab + MTX, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der die Anzahl druckschmerzhafte und geschwollene Gelenke gemeinsam betrachtet und auf Basis des Responsekriteriums, dass sich maximal 1 Gelenk als geschwollen (bzw. druckschmerzhaft) erweist, einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Schmerz (VAS)

Für den Endpunkt Schmerz (VAS) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib + MTX. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-KI der SMD liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von −0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib + MTX im Vergleich mit Adalimumab + MTX, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen der pU ab, der auf Basis von Auswertungen zu einem Responsekriterium (primäre Analyse und Sensitivitätsanalyse) einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Patientenberichtete Einschätzung der Krankheitsaktivität (VAS)

Für den Endpunkt patientenberichtete Einschätzung der Krankheitsaktivität (VAS) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib + MTX. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-KI liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von −0,2 bis 0,2. Damit

lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib + MTX im Vergleich mit Adalimumab + MTX, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)

Für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib + MTX. Da dieser Effekt in der Sensitivitätsanalyse bezüglich der statistischen Signifikanz nicht bestätigt wird, ergibt sich aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Fatigue (FACIT-Fatigue)

Für den Endpunkt Fatigue (FACIT-Fatigue) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib + MTX. Das Ausmaß des Effekts ist allerdings nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib + MTX im Vergleich mit Adalimumab + MTX, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

Morgensteifigkeit (Schwere [NRS], Dauer)

Für die Schwere (NRS) der Morgensteifigkeit zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib + MTX. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-KI der SMD liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von −0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Für die Dauer der Morgensteifigkeit zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für weder für die Schwere (NRS) noch für die Dauer der Morgensteifigkeit ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib + MTX im Vergleich mit Adalimumab + MTX, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib + MTX im Vergleich mit Adalimumab + MTX, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36v2 – körperlicher und psychischer Summenscore

Für den körperlichen Summenscore des SF-36v2 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib + MTX. Da dieser Effekt in der Sensitivitätsanalyse bezüglich der statistischen Signifikanz nicht bestätigt wird, ergibt sich aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX.

Für den psychischen Summenscore des SF-36v2 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib + MTX im Vergleich mit Adalimumab + MTX, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht sowohl für den körperlichen als auch für den psychischen Summenscore des SF-36v2 der Einschätzung des pU.

Nebenwirkungen

SUEs, Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Upadacitinib + MTX im Vergleich mit Adalimumab + MTX, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Dies entspricht für beide Endpunkte der Einschätzung des pU, der seine Bewertung allerdings auf Basis von Ereigniszeitanalysen zu Woche 48 vornimmt.

Infektionen, schwerwiegende Infektionen

Für die Endpunkte Infektionen und schwerwiegende Infektionen zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Upadacitinib + MTX im Vergleich mit Adalimumab + MTX, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der beide Endpunkte operationalisiert über die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ in seiner Bewertung nicht berücksichtigt, sondern eine abweichende Operationalisierung für Infektionen (Custom MedDRA Query [CMQ]). Auf Basis dieser Operationalisierung leitet der pU allerdings ebenfalls keinen höheren oder geringeren Schaden von Upadacitinib ab.

2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Bewertung werden für erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist, folgende prädefinierte Subgruppenmerkmale herangezogen:

- Alter (< 40 Jahre, ≥ 40 bis < 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich, männlich)
- geografische Region (Nordamerika, Süd- / Zentralamerika, Osteuropa, Westeuropa, Asien, andere)
- Krankheitsaktivität zu Studienbeginn basierend auf dem DAS 28 (CRP) (DAS 28 [CRP] ≤ 5,1 [keine hohe Aktivität], DAS 28 [CRP] > 5,1 [hohe Aktivität])

Für den für die Nutzenbewertung relevanten Auswertungszeitpunkt (Woche 26) legt der pU Subgruppenanalysen ausschließlich zu den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität vor. Für die Endpunkte druckschmerzhafte und geschwollene Gelenke legt der pU ausschließlich Subgruppenanalysen auf Basis des Responsekriteriums, dass sich maximal 1 Gelenk als druckschmerzhaft bzw. geschwollen erweist, vor. Diese Auswertungen werden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2).

Für Endpunkte zu Nebenwirkungen und den Endpunkt Gesamtmortalität legt der pU für Subgruppen ausschließlich Ereigniszeitanalysen zu Woche 48 vor. Diese Analysen werden für die vorliegende Nutzenbewertung ebenfalls nicht herangezogen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.1).

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

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

Für keine der vorliegenden Subgruppenanalysen zu Endpunkten der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegt eine relevante Effektmodifikation vor.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens für erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs

angezeigt ist, auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [17].

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

2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik

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

Klinische Remission, niedrige Krankheitsaktivität und körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)

Die Endpunkte klinische Remission und niedrige Krankheitsaktivität werden übereinstimmend mit dem pU der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet, da auf Basis der Informationen zur Krankheitsaktivität zu Studienbeginn davon auszugehen ist, dass der überwiegende Teil der Patientinnen und Patienten zu diesem Zeitpunkt schwerwiegende / schwere Symptome aufwies (siehe Tabelle 10). Der Endpunkt körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) wird in Übereinstimmung mit dem pU der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet, da auf Basis der vom pU vorgelegten Referenz Marra 2005 [18] die Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn im Mittel eine schwere Einschränkung der körperlichen Funktionsfähigkeit aufwiesen (siehe Tabelle 10).

Fatigue (FACIT-Fatigue)

Den Endpunkt Fatigue (FACIT-Fatigue) ordnet der pU der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zu. Als Begründung führt er an, dass die Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen im Mittel innerhalb der für Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis definierten Grenze einer schweren Fatigue (≤ 35 Punkte) gemessen anhand der Vitalitätsskala des SF-36v2 [19], lägen. Die Vitalitätsskala des SF-36v2 zeige wiederum eine enge Assoziation mit dem FACIT-Fatigue [20]. Diese Argumentation ist nicht sachgerecht. Bei dem vom pU herangezogenen Schwellenwert handelt es sich nicht um einen etablierten Schwellenwert zur Schweregradeinteilung der Fatigue für den FACIT-Fatigue. Zur Beurteilung der Schwere der Fatigue erhoben mittels FACIT-Fatigue ist ein Schwellenwert für diese Skala erforderlich. Zudem geht aus den Studienunterlagen hervor, dass Patientinnen und Patienten auf der Vitalitätsskala des SF-36v2,

für die der pU einen Schwellenwert benennt, zu Studienbeginn in beiden Behandlungsarmen im Mittel einen Wert von etwa 40 Punkten aufwiesen. Damit liegen die Patientinnen und Patienten über dem vom pU benannten Schwellenwert einer schweren Fatigue von ≤ 35 Punkten. Der Endpunkt Fatigue (erhoben über den FACIT-Fatigue) wird daher abweichend vom pU der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Upadacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Upadacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX** **Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Veränderung** **Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert** **Wahrscheinlichkeit[a]**	**Ableitung des Ausmaßes[b]**
Mortalität		
Gesamtmortalität	0 % vs. 0,6 % RR: –[c]; p = 0,046 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Morbidität		
klinische Remission (CDAI ≤ 2,8)	23,0 % vs. 13,8 % RR: 1,67 [1,23; 2,27]; p = 0,001 RR[d]: 0,60 [0,44; 0,81] Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10)	52,7 % vs. 38,2 % RR: 1,38 [1,18; 1,61]; p < 0,001 RR[d]: 0,72 [0,62; 0,85] Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar[e]
druckschmerzhafte Gelenke[f]	mittlere Veränderung: −10,6 vs. −9,0 MD: −1,63 [−2,46, −0,81][g]; p < 0,001	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
geschwollene Gelenke[f]	mittlere Veränderung: −8,4 vs. −7,9 MD: −0,48 [−1,13, 0,17]; p = 0,145	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerz (VAS)	mittlere Veränderung: −36,8 vs. −32,0 MD: −4,88 [–8,28, –1,47]; p = 0,005 Hedges' g: −0,20 [−0,34; −0,06][h]	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
patientenberichtete Einschätzung der Krankheitsaktivität (VAS)	mittlere Veränderung: −35,3 vs. −29,5 MD: −5,76 [−9,19, −2,33]; p = 0,001 Hedges' g: −0,24 [−0,38; −0,09][h]	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)[i]	61,1 % vs. 52,9 % RR: 1,15 [1,02; 1,30]; p = 0,021 RR[d]: 0,87 [0,77; 0,98] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Fatigue (FACIT-Fatigue)[j]	56,4 % vs. 46,2 % RR: 1,22 [1,07; 1,40]; p = 0,004 RR[d]: 0,82 [0,71; 0,93]	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0{,}90 \leq KI_o < 1{,}00$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt[k]

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Upadacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Upadacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX** **Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Veränderung** **Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert** **Wahrscheinlichkeit[a]**	**Ableitung des Ausmaßes[b]**
Morgensteifigkeit		
Schwere (NRS)	mittlere Veränderung: −3,8 vs. −3,3 MD: −0,48 [−0,81, −0,16]; p = 0,004 Hedges' g: −0,21 [−0,35; −0,07][h]	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dauer (min)	mittlere Veränderung: −100,5 vs. −90,9 MD: −9,57 [−22,16, 3,03]; p = 0,136	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	mittlere Veränderung: 19,4 vs. 17,2 MD: 2,24 [−0,92, 5,39]; p = 0,165	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36v2[l]		
körperlicher Summenscore	55,5 % vs. 47,4 % RR: 1,17 [1,02; 1,33]; p = 0,024 RR[d]: 0,85 [0,75; 0,98] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Zusatznutzen, Ausmaß: gering
psychischer Summenscore	40,2 % vs. 33,6 % RR: 1,19 [1,00; 1,43]; p = 0,052	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	3,7 % vs. 4,3 % RR: 0,86 [0,45; 1,64]; p = 0,736	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	3,5 % vs. 6,1 % RR: 0,58 [0,32; 1,04]; p = 0,066	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Infektionen (SOC, UE)	34,6 % vs. 29,1 % RR: 1,19 [0,98; 1,45]; p = 0,082	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwerwiegende Infektionen (SOC, SUE)	1,8 % vs. 1,5 % RR: 1,21 [0,43; 3,40]; p = 0,791	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt
b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)
c. KI nicht interpretierbar
d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
e. Ausmaß nicht quantifizierbar, da die primäre Analyse und die Sensitivitätsanalyse zu unterschiedlichen Aussagen für das Ausmaß führen.
f. basierend auf 28 Gelenken
g. Da das KI einen Unterschied von < 1 Gelenk einschließt, lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.
h. Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [−0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.
i. Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um ≥ 0,22 Punkte

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Upadacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Upadacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX** **Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Veränderung** **Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert** **Wahrscheinlichkeit[a]**	**Ableitung des Ausmaßes[b]**
j. Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um ≥ 4 Punkte k. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig. l. Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um ≥ 5 Punkte CDAI: Clinical Disease Activity Index; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MD: Mittelwertdifferenz; MTX: Methotrexat; NRS: numerische Ratingskala; RR: relatives Risiko; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis		

2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Upadacitinib + MTX im Vergleich mit Adalimumab + MTX

Positive Effekte	**Negative Effekte**
Mortalität ▪ Gesamtmortalität Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar	–
schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ klinische Remission (CDAI ≤ 2,8) Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich ▪ niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10) Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar ▪ körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering	
gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ SF-36v2 ▫ körperlicher Summenscore Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering	
Für Fragestellung 2 liegen nur Daten für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten vor, für die eine Kombinationstherapie mit MTX infrage kommt. Für Patientinnen und Patienten, für die eine Monotherapie mit Upadacitinib infrage kommt, liegen keine Daten vor.	
CDAI: Clinical Disease Activity Index; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; MTX: Methotrexat; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2	

In der Gesamtschau ergeben sich für erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist, ausschließlich positive Effekte von Upadacitinib + MTX im Vergleich mit Adalimumab + MTX. Dies betrifft Endpunkte aller Endpunktkategorien außer Nebenwirkungen. Dabei zeigen sich für die in der Indikation zentralen Endpunkte klinische Remission und niedrige Krankheitsaktivität jeweils Hinweise auf einen Zusatznutzen. Im Falle der klinischen Remission, die das primäre Therapieziel in der Indikation darstellt, lässt sich das Ausmaß des Zusatznutzens als beträchtlich quantifizieren. Für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität ist das Ausmaß nicht quantifizierbar, da die primäre Analyse und die Sensitivitätsanalyse zu unterschiedlichen Aussagen für das Ausmaß führen. Hinzu kommen außerdem einige Anhaltspunkte für einen geringen Zusatznutzen, beispielsweise auch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Da den positiven Effekten keine negativen Effekte gegenüberstehen, ergibt sich insgesamt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw.

tsDMARDs angezeigt ist, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Upadacitinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX.

Für die Patientengruppe, für die eine Monotherapie mit Upadacitinib infrage kommt, liegen keine Daten vor. Für diese Patientengruppe ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht insofern von der des pU ab, als dieser zwar ebenfalls einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet, er aber nicht zwischen den Patientengruppen, für die eine Kombinationstherapie aus Upadacitinib + MTX bzw. eine Monotherapie mit Upadacitinib infrage kommt, differenziert.

2.5 Fragestellung 3: erwachsene Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs

2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Upadacitinib (Stand zum 02.12.2019)
- bibliografische Recherche zu Upadacitinib (letzte Suche am 05.11.2019)
- Suche in Studienregistern zu Upadacitinib (letzte Suche am 05.11.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Upadacitinib (letzte Suche am 22.01.2020)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.5.1.1 Eingeschlossene Studien

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

Tabelle 18: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + MTX vs. Abatacept + MTX

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	**Gesponserte Studie[a] (ja / nein)**	**Studie Dritter (ja / nein)**	**Studienbericht (ja / nein [Zitat])**	**Register-einträge[b] (ja / nein [Zitat])**	**Publikation und Quellen von der Website des G-BA (ja / nein [Zitat])**
M15-925 (SELECT CHOICE[c])	ja	ja	nein	ja [21,22]	ja [23,24]	nein

a. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.
c: Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Bezeichnung genannt.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der Studienpool der Nutzenbewertung von Upadacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung 3 besteht aus der RCT SELECT CHOICE und stimmt mit dem Studienpool des pU überein. In der Studie wurde Upadacitinib + csDMARDs mit Abatacept + csDMARDs verglichen. Die Studie SELECT CHOICE ist ausschließlich dazu geeignet, anhand einer Teilpopulation Aussagen zum Zusatznutzen von Upadacitinib für die Kombinationstherapie mit MTX abzuleiten (siehe auch Abschnitt 2.5.1.2).

2.5.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 19 und Tabelle 20 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 19: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + MTX vs. Abatacept + MTX (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte[a]
SELECT CHOICE	RCT, doppelblind, parallel	Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, ▪ nach unzureichendem Ansprechen auf Vorbehandlung mit ≥ 1 bDMARD für ≥ 3 Monate oder Abbruch der Vorbehandlung wegen Unverträglichkeit / Toxizität ▪ mit Vorbehandlung mit csDMARD(s)[b] für ≥ 3 Monate und in stabiler Dosis ≥ 4 Wochen vor der 1. Gabe der Studienmedikation	Upadacitinib + csDMARD(s) (N = 304[c]) Abatacept + csDMARD(s) (N = 309[c]) davon relevante Teilpopulation: Upadacitinib + MTX (n = 223) Abatacept + MTX (n = 215)	Screening: 35 Tage Periode 1: ▪ doppelblinde Behandlung für 24 Wochen[d] Periode 2: ▪ offene Extensionsphase bis zu 5 Jahre Nachbeobachtung[e]: ▪ bis zu 70 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation	119 Zentren in 27 Ländern[f] 05/2017–laufend Datenschnitt Woche 24: 03.09.2019	primär: ▪ Änderung im DAS 28 (CRP) zu Woche 12 sekundär: ▪ Morbidität ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ UEs

a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.
b. erlaubte csDMARDs: MTX, Sulfasalazin, Hydroxychloroquin, Chloroquin oder Leflunomid sowie Kombinationen von ≤ 2 csDMARDs (ausgenommen die Kombination von MTX und Leflunomid)
c. Berücksichtigt wurden ausschließlich ab Protokoll-Amendment 4 vom 12.10.2017 rekrutierte Patientinnen und Patienten. Vorher randomisierte Patientinnen und Patienten (N = 44), erhielten im Interventionsarm mit 30 mg Upadacitinib 1-mal/Tag eine nicht zulassungskonforme Dosierung. Diese 44 Patientinnen und Patienten werden in den Analysen weder im Upadacitinib-Arm noch im Abatacept-Arm berücksichtigt.
d. Patientinnen und Patienten, die Abatacept zugeteilt wurden, wurden nach Woche 24 auf eine Behandlung mit Upadacitinib umgestellt.
e. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 21 beschrieben.

Tabelle 19: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + MTX vs. Abatacept + MTX (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte[a]
f. Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Bulgarien, Deutschland, Griechenland, Israel, Italien, Kanada, Lettland, Mexiko, Niederlande, Neuseeland, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, Schweden, Schweiz, Spanien, Südkorea, Tschechien, Türkei, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich; Angaben aus den Studienunterlagen (in Modul 4 finden sich widersprüchliche Angaben zur Anzahl der Zentren und Länder)						
bDMARD; biologisches DMARD; CRP: C-reaktives Protein; csDMARD: konventionelles synthetisch hergestelltes DMARD; DAS: Disease Activity Score; DAS 28: DAS basierend auf 28 Gelenken; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; MTX: Methotrexat; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 20: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + MTX vs. Abatacept + MTX (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
SELECT CHOICE	Upadacitinib 15 mg oral, 1-mal/Tag[a] + Placebo i. v., Tag 1, Woche 2, 4, 8, 12, 16 und 20	Abatacept in gewichtsabhängiger Dosierung[b] i. v., Tag 1, Woche 2, 4, 8, 12, 16 und 20[a] + Placebo oral, 1-mal/Tag
	Erlaubte Vor- und Begleitbehandlung ▪ csDMARD(s) (inkl. MTX): Vorbehandlung mit csDMARD(s) ≥ 3 Monate; Fortführung der seit ≥ 4 Wochen mit stabiler Dosis bestehenden Therapie[c, d] ▪ Folsäure- / Folinsäure-Supplementierung bei Begleitbehandlung mit MTX ▪ NSAR, Paracetamol in stabiler Dosis ≥ 1 Woche vor der 1. Gabe der Studienmedikation[d] ▪ orale Kortikosteroide (≤ 10 mg Prednison oder Äquivalent täglich) oder inhalative Kortikosteroide in stabiler Dosis ≥ 4 Wochen vor der 1. Gabe der Studienmedikation[d, e] ▪ Kortikosteroide (i. a., i. m., i. v., etc.): ab Woche 12 Injektionen als Therapieanpassung bei unzureichendem Ansprechen erlaubt[f] ▪ bDMARDs: Vorbehandlung mit ≥ 1 bDMARD für ≥ 3 Monate mit unzureichendem Ansprechen oder Abbruch wegen Unverträglichkeit / Toxizität[g] **Nicht erlaubte Vorbehandlung** ▪ Abatacept ▪ JAK-Inhibitoren **Nicht erlaubte Begleitbehandlung** ▪ bDMARDs[g] ▪ starke Opiate (z. B. Oxycodon, Morphin) ▪ starke CYP3A-Inhibitoren oder -Induktoren ▪ traditionelle chinesische Medikamente ▪ Lebendimpfstoffe	

a. Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen erhielten folgende Therapieanpassungen:
- Patientinnen und Patienten mit < 20 % Verbesserung in der Anzahl geschwollener und druckschmerzhafter Gelenke an 2 aufeinanderfolgenden Visiten ab Woche 12 im Vergleich zu Studienbeginn erhielten eine optimierte Begleitbehandlung gemäß lokaler Vorgaben (Optimierung der Behandlung mit csDMARDs [≤ 2 csDMARDs, ausgenommen Kombination aus MTX und Leflunomid]), NSARs, Paracetamol, Kortikosteroiden oder schwach wirksamen Analgetika inkl. Hinzunahme neuer Wirkstoffe)
- Patientinnen und Patienten mit Verschlechterung der Anzahl der geschwollenen oder der druckschmerzhaften Gelenke an 2 aufeinanderfolgenden Visiten ab Woche 12 im Vergleich zu Studienbeginn mussten die Studienmedikation abbrechen und erhielten eine Standardtherapie nach Einschätzung der Ärztin oder des Arztes.

b. nach Körpergewicht: < 60 kg: 500 mg, 60–100 kg: 750 mg, > 100 kg: 1000 mg
c. erlaubte csDMARDs: MTX oral oder parenteral (7,5–25 mg/Woche), Sulfasalazin (≤ 3000 mg/Tag), Hydroxychloroquin (≤ 400 mg/Tag), Chloroquin (≤ 250 mg/Tag) oder Leflunomid (≤ 20 mg/Tag); gleichzeitige Gabe von ≤ 2 csDMARDs (ausgenommen Kombination von MTX und Leflunomid)
d. Ab Woche 12 waren Anpassungen nach lokalen Vorgaben als Therapieanpassung bei unzureichendem Ansprechen erlaubt.
e. Hoch dosierte Kortikosteroidbehandlungen (Prednisonäquivalent ≤ 0,5 mg/kg Körpergewicht/Tag) waren ab Woche 12 als Therapieanpassung bei unzureichendem Ansprechen für maximal 3 Tage erlaubt.
f. nicht erlaubt innerhalb von 8 Wochen vor der 1. Gabe der Studienmedikation bis Woche 12; nach Woche 12 innerhalb von 21 Tagen vor einer Studienvisite, wenn möglich, zu vermeiden, Gelenke wurden nach Injektion für die folgenden 3 Monate als „nicht beurteilbar“ eingestuft
g. bDMARDs mussten mindestens 4 Wochen vor der 1. Gabe der Studienmedikation abgesetzt werden

Tabelle 20: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + MTX vs. Abatacept + MTX (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
bDMARD; biologisches DMARD; csDMARD: konventionelles synthetisch hergestelltes DMARD; CYP3A: Cytochrom P450 3A; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; i. a.: intraartikulär; i. m.: intramuskulär; i. v.: intravenös; JAK: Januskinase; MTX: Methotrexat; NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Die Studie SELECT CHOICE ist eine randomisierte doppelblinde Studie zum Vergleich von Upadacitinib mit Abatacept, jeweils in Kombination mit einer csDMARD-Behandlung.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis eingeschlossen, die unzureichend auf eine Vorbehandlung über mindestens 3 Monate mit ≥ 1 bDMARD (ausgenommen Abatacept) angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Darüber hinaus mussten die Patientinnen und Patienten innerhalb der letzten 4 Wochen vor der 1. Gabe der Studienmedikation eine Behandlung mit csDMARD(s) in stabiler Dosierung erhalten haben und diese als Begleitbehandlung während der Studie fortführen.

Die Diagnose der rheumatoiden Arthritis musste mindestens 3 Monate zurückliegen und gemäß den ACR / EULAR-Klassifikationskriterien von 2010 erfolgt sein [11]. Patientinnen und Patienten mussten zum Studieneinschluss außerdem folgende Kriterien erfüllen:

- ≥ 6 geschwollene und ≥ 6 druckschmerzhafte Gelenke, basierend auf der Bewertung von 66 bzw. 68 Gelenken
- einen CRP-Wert von ≥ 3 mg/l

Insgesamt wurden 657 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 auf Upadacitinib + csDMARD(s) (N = 304) und Abatacept + csDMARD(s) (N = 309) randomisiert. Neben der Vorbehandlung mit bDMARD (Versagen auf 1 oder 2 bDMARDs mit demselben Wirkmechanismus / Versagen auf unterschiedliche Wirkmechanismen oder ≥ 3 bDMARDs mit demselben Wirkmechanismus) wurde dabei nach geografischer Region stratifiziert.

Patientinnen und Patienten, die bis einschließlich Protokoll-Amendment 3 randomisiert wurden, erhielten im Interventionsarm mit 30 mg Upadacitinib 1-mal/Tag eine nicht zulassungskonforme Dosierung. Diese Patientinnen und Patienten werden in den Analysen daher nicht berücksichtigt. Dies betrifft im Upadacitinib-Arm 21 Patientinnen und Patienten und im Abatacept-Arm 23 Patientinnen und Patienten. Für ab Protokoll-Amendment 4 randomisierte Patientinnen und Patienten erfolgte die Behandlung mit Upadacitinib gemäß Fachinformation [13]. Die Behandlung mit Abatacept erfolgte ebenfalls gemäß der entsprechenden Fachinformation [25].

Während der Studie erfolgten ab Woche 12 prädefinierte Therapieanpassungen, wenn bestimmte Kriterien für das Ansprechen auf die Behandlung nicht erfüllt waren. Patientinnen und Patienten mit < 20 % Verbesserung in der Anzahl geschwollener und druckschmerzhafter Gelenke an 2 aufeinanderfolgenden Visiten ab Woche 12 im Vergleich zu Studienbeginn erhielten eine optimierte Begleitbehandlung gemäß lokalen Vorgaben. Möglich war dabei eine Initiierung oder Optimierung der Behandlung mit NSARs und Kortikosteroiden, aber auch eine optimierte Behandlung mit csDMARDs, wobei gleichzeitig maximal 2 csDMARDs, ausgenommen die Kombination aus MTX und Leflunomid, verabreicht werden durften. In der Studie SELECT CHOICE war kein Therapiewechsel in den jeweils anderen Studienarm vorgesehen.

Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung der Anzahl der geschwollenen oder der druckschmerzhaften Gelenke an 2 aufeinanderfolgenden Visiten ab Woche 12 im Vergleich zu Studienbeginn mussten die Studienmedikation abbrechen und erhielten eine Standardtherapie nach Einschätzung der Ärztin oder des Arztes. Angaben dazu, für wie viele Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation (siehe unten) die Studienmedikation wegen fehlender Wirksamkeit abgebrochen werden musste, legt der pU nicht vor. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass ein Abbruch aus diesem Grund nur für wenige Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation erfolgte.

Die geplante doppelblinde, randomisierte Behandlungsphase der Studie SELECT CHOICE betrug 24 Wochen. In der anschließenden, noch laufenden Extensionsphase wurden alle Patientinnen und Patienten auf eine offene Behandlung mit Upadacitinib umgestellt. Für die Studie liegen Auswertungen zum Ende der randomisierten Behandlungsphase von 24 Wochen vor.

Der primäre Endpunkt der Studie ist die Änderung im DAS 28 (CRP) zu Woche 12. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu UEs erhoben.

Relevante Teilpopulation für die Fragestellung 3

In der Studie SELECT CHOICE wurde die vor Studieneinschluss innerhalb der letzten 4 Wochen in stabiler Dosierung verabreichte csDMARD-Behandlung fortgeführt. Die in der Studie erlaubte Begleitbehandlung mit csDMARDs entspricht allerdings nur für eine Teilpopulation der Studie der Zulassung, da Upadacitinib ausschließlich in Kombination mit MTX oder als Monotherapie zugelassen ist [13] und Abatacept ausschließlich in Kombination mit MTX [25]. Eine Behandlung mit anderen csDMARD(s) ohne MTX sowie die Kombinationstherapie mit MTX und weiteren zusätzlichen csDMARD(s) entspricht nicht den Vorgaben der Fachinformationen von Upadacitinib bzw. Abatacept. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist daher ausschließlich die Teilpopulation relevant, die eine Behandlung von Upadacitinib bzw. Abatacept jeweils in Kombination mit MTX erhielt. Dies sind im Interventionsarm 223 und im Vergleichsarm 215 Patientinnen und Patienten.

Während der Studie erfolgten ab Woche 12 prädefinierte Therapieanpassungen, wenn bestimmte Kriterien für das Ansprechen auf die Behandlung nicht erfüllt waren (siehe oben). Der pU legt für die relevante Teilpopulation keine Informationen dazu vor, wie viele Patientinnen und Patienten als Therapieanpassung ab Woche 12 zusätzliche csDMARDs erhalten haben. Aus den Angaben zur Gesamtpopulation geht allerdings hervor, dass eine solche Anpassung nur bei wenigen Patientinnen und Patienten erfolgte. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird daher davon ausgegangen, dass die Mehrheit der Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation auch im Studienverlauf gemäß Zulassung von Upadacitinib bzw. Abatacept behandelt wurde.

Tabelle 21 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die verschiedenen Endpunktkategorien in der doppelblinden Behandlungsphase bis Woche 24. Auf die Darstellung der geplanten Dauer der Nachbeobachtung in der Extensionsphase wird verzichtet, da diese Phase in der vorliegenden Situation nicht relevant ist (siehe oben).

Tabelle 21: Geplante Dauer der Nachbeobachtung (doppelblinde Behandlungsphase [24 Wochen]) – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + MTX vs. Abatacept + MTX

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Geplante Nachbeobachtung**
SELECT CHOICE	
Mortalität	
Gesamtmortalität	siehe Angaben zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen
Morbidität	
alle Endpunkte der Kategorie Morbidität	▪ bei vorzeitigem Studienabbruch: Studienvisite innerhalb von 2 Wochen ▪ nach Therapieende: keine Nachbeobachtung geplant
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
SF-36v2	▪ bei vorzeitigem Studienabbruch: Studienvisite innerhalb von 2 Wochen ▪ nach Therapieende: keine Nachbeobachtung geplant
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	▪ nach Abschluss von 24 Wochen unter Studienmedikation und anschließender Teilnahme an der offenen Extensionsphase: keine Nachbeobachtung geplant ▪ nach Abschluss von 24 Wochen unter Studienmedikation ohne anschließende Teilnahme an der offenen Extensionsphase: ▫ 30 Tage Follow-up nach letzter Gabe der Studienmedikation ▫ 70 Tage Follow-up nach letzter Gabe der Studienmedikation[a] ▪ bei vorzeitigem Therapieabbruch bei Fortsetzung der Studienteilnahme: Studienvisite innerhalb von 2 Wochen, nachfolgend[b]: ▫ 30 Tage Follow-up nach letzter Gabe der Studienmedikation ▫ 70 Tage Follow-up nach letzter Gabe der Studienmedikation[a] ▪ bei vorzeitigem Studienabbruch: Studienvisite innerhalb von 2 Wochen, nachfolgend: ▫ optional 30 Tage Follow-up nach letzter Gabe der Studienmedikation ▫ optional 70 Tage Follow-up nach letzter Gabe der Studienmedikation[a]

a. Aus den vorliegenden Daten geht nicht klar hervor, ob die Dauer der Nachbeobachtung für beide Behandlungsarme unterschiedlich lang war oder nicht, da diskrepante Angaben vorliegen.
b. entfällt für Patientinnen und Patienten, falls zu diesem Zeitpunkt eine regulären Studienvisite in der doppelblinden Behandlungsphase erfolgte

MTX: Methotrexat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2

Für Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität war nach Therapieende keine Nachbeobachtung geplant. Bei vorzeitigem Studienabbruch erfolgte eine Visite zur Nachbeobachtung innerhalb von 2 Wochen nach der letzten Gabe der Studienmedikation. Es ist anzunehmen, dass Endpunkte der Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen für Patientinnen und Patienten mit vorzeitigem Therapieabbruch und für Patientinnen und Patienten, die die Studie nach Abschluss der doppelblinden Phase von 24 Wochen beendet haben, für die beiden Studienarme unter bestimmten Bedingungen unterschiedlich lange nachbeobachtet wurden: 30 Tage im Interventionsarm und 70 Tage im Vergleichsarm. Dies geht allerdings nicht eindeutig aus den Studienunterlagen hervor. Unter der Annahme einer unterschiedlichen

Nachbeobachtung für Patientinnen und Patienten im Interventions- und Vergleichsarm, reduzieren sich diese Unterschiede in der Nachbeobachtung um 4 Wochen, da die letzte Gabe von Abatacept bereits zu Woche 20 erfolgte, während Upadacitinib in der doppelblinden Phase zuletzt zu Woche 24 gegeben wurde. Der Unterschied in der Nachbeobachtung betrug damit effektiv 12 Tage anstelle von 40 Tagen. Aus den Angaben zur Gesamtpopulation der Studie lässt sich entnehmen, dass ein Großteil der Patientinnen und Patienten die Studie nach Abschluss der doppelblinden Phase in der offenen Extensionsphase fortgesetzt hat (etwa 90 %). In diesem Fall war keine unterschiedliche Nachbeobachtung von UEs geplant. Angaben dazu, für wie viele Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation die Nachbeobachtung tatsächlich unterschiedlich war, legt der pU nicht vor. Dies wird bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.5.2.2).

Analysearten

In der Studie SELECT CHOICE war als primäre Analyse für binäre Variablen geplant, Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten zum Auswertungszeitpunkt als Non-Responder mittels NRI zu ersetzen. Für primäre Variablen mit stetiger Auswertung war als primäre Analyse geplant Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten mittels multipler Imputation (MI) zu ersetzen. Als Sensitivitätsanalyse für primäre Variablen waren in der Studie SELECT CHOICE Auswertungen geplant, die ausschließlich tatsächlich beobachtete Werte ohne Ersetzung fehlender Werte berücksichtigen. Für sekundäre und exploratorische Variablen waren Auswertungen geplant, die ausschließlich tatsächlich beobachtete Werte ohne Ersetzung fehlender Werte berücksichtigen. Für UEs waren in der Studie SELECT CHOICE ausschließlich Auswertungen auf Basis von naiven Raten geplant.

Der pU zieht für die Studie SELECT CHOICE für binäre Variablen die primär geplanten NRI-Auswertungen heran. Für stetige Variablen zieht der pU überwiegend die in der Studie primär geplanten MI-Auswertungen für primäre Variablen mit stetiger Auswertung heran. Ausnahmen bilden dabei die Endpunkte geschwollene und druckschmerzhafte Gelenke, für die gemäß Studienunterlagen ausschließlich Auswertungen ohne Ersetzung fehlender Werte geplant waren. Zu diesen Endpunkten legt der pU Auswertungen vor, in die Patientinnen und Patienten mit ihrem letzten beobachteten Wert eingehen (LOCF-Ersetzung). Sensitivitätsanalysen betrachtet der pU für die Studie SELECT CHOICE nicht.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden in Übereinstimmung mit dem pU die in der Studie primär geplanten Auswertungen herangezogen. Für die Endpunkte geschwollene und druckschmerzhafte Gelenke werden die vom pU vorgelegten Auswertungen mit LOCF-Ersetzung herangezogen. Abweichend vom pU werden für die Studie SELECT CHOICE für Endpunkte mit hohem Verzerrungspotenzial aufgrund eines hohen Anteils an ersetzten Werten Sensitivitätsanalysen mit alternativen Ersetzungsstrategien herangezogen, um zu überprüfen, ob die Aussagesicherheit der Ergebnisse wegen des hohen Verzerrungspotenzials herabgesetzt werden muss. Solche Sensitivitätsanalysen auf Basis von eigenen Berechnungen werden ausschließlich für Endpunkte durchgeführt, für die neben einem hohen Verzerrungspotenzial statistisch signifikante und klinisch relevante Ergebnisse vorliegen (siehe auch Abschnitte

2.7.4.1 und 2.7.4.2). Zum konkreten Vorgehen bei diesen Endpunkten siehe Abschnitte 2.5.2.4 und 2.5.3.2.

Patientencharakteristika

Tabelle 22 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 22: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + MTX vs. Abatacept + MTX (mehrseitige Tabelle)

Studie **Charakteristika** **Kategorie**	**Upadacitinib + MTX** **N[a] = 223**	**Abatacept + MTX** **N[a] = 215**
SELECT CHOICE		
Alter [Jahre], MW (SD)	56 (11)	56 (12)
Geschlecht [w / m], %	83 / 17	81 / 19
Region, n (%)		
Nordamerika	49 (22)	44 (21)
Süd- / Mittelamerika	71 (32)	65 (30)
Osteuropa	62 (28)	67 (31)
Westeuropa	31 (14)	31 (14)
Asien	3 (1)	2 (1)
andere	7 (3)	6 (3)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Jahre], Median [Q1; Q3]	10,2 [5,2; 17,1]	10,5 [4,6; 15,7]
Rheumafaktor-Status, n (%)		
positiv	154 (69)	155 (72)
negativ	69 (31)	60 (28)
Anti-CCP, n (%)		
positiv	163 (73)	159 (74)
negativ	59 (26)	56 (26)
unbekannt	1 (0)	0 (0)
DAS 28 (CRP), (Krankheitsaktivität zu Studienbeginn), MW (SD)	5,7 (0,9)	5,9 (1,0)
DAS 28 (CRP), (Krankheitsaktivität zu Studienbeginn), n (%)		
≤ 5,1	59 (26)	46 (21)
> 5,1	164 (74)	168 (78)
unbekannt	0 (0)	1 (0)
Anzahl druckschmerzhafter Gelenke[b], MW (SD)	14,5 (6,3)	15,8 (6,7)
Anzahl geschwollener Gelenke[b], MW (SD)	10,4 (4,7)	11,5 (5,2)
Funktionsstatus [HAQ-DI], MW (SD)	1,7 (0,6)	1,7 (0,6)
Vorbehandlung		
Anzahl der bDMARDs, n (%)		
1	147 (66)	142 (66)
2	47 (21)	47 (22)
≥ 3	25 (11)	24 (11)
unbekannt	4 (2)	2 (1)
Therapieversagen auf ≥ 1 TNFα-Inhibitor, n (%)	195 (87)	191 (89)
Therapieversagen auf ≥ 1 IL6-Inhibitor, n (%)	37 (17)	35 (16)
Therapieabbruch[c], n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch[c], n (%)	k. A.	k. A.

Tabelle 22: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + MTX vs. Abatacept + MTX (mehrseitige Tabelle)

Studie **Charakteristika** **Kategorie**	**Upadacitinib + MTX** **N[a] = 223**	**Abatacept + MTX** **N[a] = 215**

a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.
b. basierend auf 28 Gelenken
c. Angaben zum Anteil an Patientinnen und Patienten mit Therapie- oder Studienabbruch legt der pU ausschließlich für die Gesamtpopulation der Studie und nicht für die relevante Teilpopulation vor. In der Gesamtpopulation brachen 30 Patientinnen und Patienten (10 %) im Upadacitinib-Arm und 33 Patientinnen und Patienten (11 %) im Abatacept-Arm die Therapie ab. Die Studie brachen im Upadacitinib-Arm 24 Patientinnen und Patienten (8 %) der Gesamtpopulation ab und im Abatacept-Arm 32 (10 %).

bDMARD: biotechnologisch hergestelltes DMARD; CCP: zyklisches citrulliniertes Peptid; CDAI: Clinical Disease Activity Index; CRP: C-reaktives Protein; DAS: Disease Activity Score; DAS 28: DAS basierend auf 28 Gelenken; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; IL6: Interleukin-6; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der jeweiligen Kategorie; N: Anzahl Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TNF: Tumornekrosefaktor; w: weiblich

Die demografischen und klinischen Charakteristika zwischen den beiden Armen der Studie SELECT CHOICE sind hinreichend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel etwa 56 Jahre alt und mit etwa 80 % überwiegend Frauen. Etwa 3 Viertel der Patientinnen und Patienten wies zu Studienbeginn eine hohe Krankheitsaktivität (definiert als DAS 28 [CRP] > 5,1) auf. Die Anzahl an geschwollenen Gelenken lag im Mittel bei etwa 11 von 28 Gelenken, und bei der Mehrheit der Patientinnen und Patienten lagen weitere ungünstige Prognosefaktoren vor, wie ein positiver Rheumafaktor- oder Anti-CCP-Antikörper-Status. Etwa 66 % der Patientinnen und Patienten waren mit 1 bDMARD vorbehandelt, die weiteren Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 bDMARDs. Angaben zum Anteil an Patientinnen und Patienten mit Therapie- oder Studienabbruch für die relevante Teilpopulation legt der pU nicht vor.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 23 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 23: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + MTX vs. Abatacept + MTX

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
SELECT CHOICE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
MTX: Methotrexat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

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

2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.5.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2):

- Mortalität
  - Gesamtmortalität
- Morbidität
  - klinische Remission
  - niedrige Krankheitsaktivität
  - druckschmerzhafte Gelenke
  - geschwollene Gelenke
  - Schmerz (erhoben über eine VAS)
  - patientenberichtete Einschätzung der Krankheitsaktivität (erhoben über eine VAS)
  - körperlicher Funktionsstatus (erhoben über den HAQ-DI)
  - Fatigue (erhoben über den FACIT-Fatigue)
  - Morgensteifigkeit (Schwere [erhoben über eine NRS], Dauer)
  - Gesundheitszustand (erhoben über den EQ-5D VAS)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - erhoben über den körperlichen und psychischen Summenscore des SF-36v2

- Nebenwirkungen
  - SUEs
  - Abbruch wegen UEs
  - Infektionen (SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, UEs)
  - schwerwiegende Infektionen (SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, SUEs)
  - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2).

Tabelle 24 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 24: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + MTX vs. Abatacept + MTX

Studie	**Endpunkte**															
	Gesamtmortalität	**Klinische Remission (CDAI ≤ 2,8, SDAI ≤ 3,3, boolesche Definition)[a]**	**Niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10 SDAI ≤ 11)[a, b]**	**Druckschmerzhafte Gelenke[c]**	**Geschwollene Gelenke[c]**	**Schmerz (VAS)**	**Patientenberichtete Einschätzung der Krankheitsaktivität (VAS)**	**Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)**	**Fatigue (FACIT-Fatigue)**	**Morgensteifigkeit (Schwere [NRS], Dauer)**	**Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)**	**SUEs**	**Abbruch wegen UEs**	**Infektionen[d]**	**Schwerwiegende Infektionen[d]**
SELECT CHOICE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt primär auf Basis des CDAI, siehe Abschnitt 2.7.4.3.2.
b. ergänzende Darstellung: DAS 28 (CRP) ≤ 3,2 und DAS 28 (ESR) ≤ 3,2, siehe Anhang B.2
c. basierend auf 28 Gelenken
d. Zur Erhebung von Infektionen werden alle UEs der MedDRA SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ herangezogen, zur Erhebung der schwerwiegenden Infektionen alle SUEs.

CDAI: Clinical Disease Activity Index; CRP: C-reaktives Protein; DAS: Disease Activity Score; DAS 28: DAS basierend auf 28 Gelenken; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 – Dimensions; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MTX: Methotrexat; NRS: numerische Ratingskala; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SDAI: Simplified Disease Activity Index; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

2.5.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 25 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 25: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + MTX vs. Abatacept + MTX

Studie		**Endpunkte**																		
			Klinische Remission[a]			**Niedrige Krankheits-aktivität[a, b]**														
	Studienebene	**Gesamtmortalität**	**CDAI ≤ 2,8**	**SDAI ≤ 3,3**	**Boolesche Definition**	**CDAI ≤ 10**	**SDAI ≤ 11**	**Druckschmerzhafte Gelenke[c]**	**Geschwollene Gelenke[c]**	**Schmerz (VAS)**	**Patientenberichtete Einschätzung der Krankheitsaktivität (VAS)**	**Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)**	**Fatigue (FACIT-Fatigue)**	**Morgensteifigkeit (Schwere [NRS], Dauer)**	**Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)**	**SUEs**	**Abbruch wegen UEs**	**Infektionen[d]**	**Schwerwiegende Infektionen[d]**
SELECT CHOICE	N	H[e]	H[f]	H[f]	N	H[f]	H[f]	N	N	N	N	N	N	N	N	N	H[e]	H[e]	H[e]	H[e]

a. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt primär auf Basis des CDAI, siehe Abschnitt 2.7.4.3.2.
b. ergänzende Darstellung: DAS 28 (CRP) ≤ 3,2 und DAS 28 (ESR) ≤ 3,2, siehe Anhang B.2
c. basierend auf 28 Gelenken
d. Zur Erhebung von Infektionen werden alle UEs der MedDRA SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ herangezogen, zur Erhebung der schwerwiegenden Infektionen alle SUEs.
e. keine Angabe zu möglicherweise unvollständig beobachteten Patientinnen und Patienten; potenziell unterschiedlich lange Nachbeobachtungszeiten zwischen den Therapiearmen (Upadacitinib-Arm: 30 Tage; Abatacept-Arm: 70 Tage)
f. hohe Anteile an Patientinnen und Patienten, die aufgrund fehlender Werte als Non-Responder gewertet wurden (in beiden Studienarmen jeweils > 10 %)

CDAI: Clinical Disease Activity Index; CRP: C-reaktives Protein; DAS: Disease Activity Score; DAS 28: DAS basierend auf 28 Gelenken; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MTX: Methotrexat; N: niedrig; NRS: numerische Ratingskala; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SDAI: Simplified Disease Activity Index; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtmortalität und allen Endpunkten zu Nebenwirkungen wird abweichend vom pU als hoch eingestuft, da keine Angabe zu möglicherweise unvollständig beobachteten Patientinnen und Patienten vorliegt. Zudem besteht für die Ergebnisse zu diesen Endpunkten eine zusätzliche Unsicherheit durch potenziell unterschiedlich lange Nachbeobachtungszeiten zwischen den Studienarmen.

Für die Ergebnisse zu den Endpunkten klinische Remission und niedrige Krankheitsaktivität wird das Verzerrungspotenzial bei Erhebung über den SDAI ≤ 3,3 und CDAI ≤ 2,8 bzw. CDAI ≤ 10 und SDAI ≤ 11 abweichend vom pU als hoch eingestuft, da in beiden Studienarmen jeweils ein hoher Anteil an Patientinnen und Patienten (> 10 %) aufgrund fehlender Werte als Non-Responder gewertet wurde. Allerdings werden bei statistisch signifikanten Ergebnissen neben der primären Analyse, in der Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten als Non-Responder eingehen (siehe Abschnitt 2.5.1.2), Sensitivitätsanalysen herangezogen, in denen fehlende Werte unter Verwendung alternativer Strategien ersetzt werden. Bei übereinstimmenden Ergebnissen wird die Aussagesicherheit der Ergebnisse trotz des hohen Verzerrungspotenzials nicht herabgestuft.

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zum Endpunkt klinische Remission bei Erhebung über die boolesche Definition wird in Übereinstimmung mit dem pU als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu den weiteren Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in Übereinstimmung mit dem pU als niedrig eingestuft.

Eine ausführliche Begründung zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials findet sich in Abschnitt 2.7.4.2.

2.5.2.3 Ergebnisse

Tabelle 26 und Tabelle 27 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Upadacitinib + MTX mit Abatacept + MTX bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabellen zu häufigen UEs und Abbruch wegen UEs sind in Anhang A.2 dargestellt. Da in der Studie SELECT CHOICE bei den aufgetretenen SUEs keine Ereignisse mit einer Häufigkeit von > 10 Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind, wird auf die Darstellung der Häufigkeiten der SUEs verzichtet. Zudem werden die Ergebnisse zu DAS 28 (CRP) ≤ 3,2 und DAS 28 (ESR) ≤ 3,2 in Anhang B.2 ergänzend dargestellt.

Tabelle 26: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + MTX vs. Abatacept + MTX (mehrseitige Tabelle)

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Upadacitinib + MTX**		**Abatacept + MTX**		**Upadacitinib + MTX vs. Abatacept + MTX**
	N	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI]; p-Wert**
SELECT CHOICE					
Mortalität					
Gesamtmortalität	223	1 (0,4)	215	0 (0)	2,89 [0,12; 70,63]; 0,515[a]
Morbidität					
klinische Remission[b]					
CDAI ≤ 2,8	223	51 (22,9)	215	34 (15,8)	1,44 [0,97; 2,13]; 0,068[c, d]
SDAI ≤ 3,3	223	52 (23,3)	215	31 (14,4)	1,62 [1,08; 2,42]; 0,020[c, d]
boolesche Definition	223	38 (17,0)	215	25 (11,6)	1,46 [0,92; 2,34]; 0,111[c, d]
niedrige Krankheitsaktivität[b]					
CDAI ≤ 10	223	137 (61,4)	215	115 (53,5)	1,15 [0,98; 1,36]; 0,081[c, d]
SDAI ≤ 11	223	140 (62,8)	215	115 (53,5)	1,18 [1,00; 1,38]; 0,045[c, d]
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)[e]	223	171 (76,7)	215	149 (69,3)	1,11 [0,99; 1,24]; 0,086[c, d]
Fatigue (FACIT-Fatigue)[f]	223	160 (71,7)	215	141 (65,6)	1,10 [0,97; 1,25]; 0,147[c, d]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
SF-36v2[g]					
körperlicher Summenscore	223	151 (67,7)	215	138 (64,2)	1,05 [0,92; 1,21]; 0,435[c, d]
psychischer Summenscore	223	107 (48,0)	215	104 (48,4)	0,99 [0,82; 1,21]; 0,938[c, d]
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	223	148 (66,4)	215	122 (56,7)	–
SUEs	223	5 (2,2)	215	1 (0,5)	4,82 [0,57; 40,93]; 0,149[a]
Abbruch wegen UEs	223	9 (4,0)	215	5 (2,3)	1,74 [0,59; 5,10]; 0,316[a]
Infektionen (SOC, UE)	223	88 (39,5)	215	67 (31,2)	1,27 [0,98; 1,64]; 0,071[a]
schwerwiegende Infektionen (SOC, SUE)	223	2 (0,9)	215	0 (0)	4,82 [0,23; 99,85]; 0,309[a]

a. Effektschätzung basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung als Kovariablen
b. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt primär auf Basis des CDAI, siehe Abschnitt 2.7.4.3.2.
c. Effektschätzung basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariable vorherige bDMARD-Behandlung (1 oder 2 bDMARD-Therapien mit demselben Wirkmechanismus vs. andere) als Kovariablen
d. Ersetzungsstrategie NRI: Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten werden als Non-Responder bewertet
e. Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um ≥ 0,22 Punkte
f. Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um ≥ 4 Punkte
g. Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um ≥ 5 Punkte; zu den Einzeldomänen (körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperlicher Schmerz, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion, psychisches Wohlbefinden) liegen ausschließlich Mittelwertdifferenzen vor (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2)

Tabelle 26: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + MTX vs. Abatacept + MTX (mehrseitige Tabelle)

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Upadacitinib + MTX**		**Abatacept + MTX**		**Upadacitinib + MTX vs. Abatacept + MTX**
	N	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI]; p-Wert**
bDMARD: biotechnologisch hergestelltes DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; CDAI: Clinical Disease Activity Index; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRI: Non-Responder Imputation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SDAI: Simplified Disease Activity Index; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Tabelle 27: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + MTX vs. Abatacept + MTX

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Upadacitinib + MTX**			**Abatacept + MTX**			**Upadacitinib + MTX vs. Abatacept + MTX**
	N[a]	**Werte Studien-beginn MW (SD)**	**Änderung Studien-ende MW (SE)[b]**	**N[a]**	**Werte Studien-beginn MW (SD)**	**Änderung Studien-ende MW (SE)[b]**	**MD [95 %-KI]; p-Wert[b]**
SELECT CHOICE							
Morbidität							
druckschmerzhafte Gelenke[c]	221	14,5 (6,3)	−11,7 (0,4)	212	15,7 (6,7)	−11,2 (0,4)	−0,45 [−1,29; 0,40]; 0,299[d]
geschwollene Gelenke[c]	221	10,4 (4,7)	−8,5 (0,3)	212	11,4 (5,1)	−8,6 (0,3)	0,09 [−0,53; 0,71]; 0,780[d]
Schmerz (VAS)[e]	221	68,4 (20,2)	−40,3 (1,9)	212	71,1 (18,4)	−36,0 (1,9)	−4,31 [−8,75; 0,13]; 0,057[f]
patientenberichtete Einschätzung der Krankheitsaktivität (VAS)[e]	223	66,7 (19,9)	−37,8 (1,9)	215	69,7 (20,0)	−35,6 (1,9)	−2,24 [−6,71; 2,22]; 0,321[f]
Morgensteifigkeit[e]							
Schwere (NRS)	223	6,4 (2,3)	−3,9 (0,2)	215	6,4 (2,3)	−3,4 (0,2)	−0,56 [−0,98; −0,13]; 0,010[f] Hedges' g: −0,25 [−0,43; −0,06]
Dauer (min)	223	170,3 (242,3)	−94,2 (19,9)	215	209,7 (318,5)	−58,2 (21,1)	−36,09 [−83,86; 11,69]; 0,136[f]
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)[g]	223	43,7 (22,1)	29,5 (1,5)	215	45,1 (22,8)	25,4 (1,6)	4,10 [0,43; 7,77]; 0,027[f] Hedges' g: 0,21 [0,02; 0,40]

a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b. Effektschätzung basierend auf einer Kovarianzanalyse mit Behandlung und Stratifizierungsvariable vorherige bDMARD-Behandlung (1 oder 2 bDMARD-Therapien mit demselben Wirkmechanismus; andere) als feste Effekte sowie Wert zu Studienbeginn als Kovariable
c. basierend auf 28 Gelenken
d. Ersetzung von fehlenden Werten mittels LOCF
e. Eine negative Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung, eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für Upadacitinib + MTX.
f. Ersetzung von fehlenden Werten mittels MI
g. Eine positive Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung; eine positive Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für Upadacitinib + MTX.

bDMARD: biotechnologisch hergestelltes DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation carried forward; MD: Mittelwertdifferenz; MI: multiple Imputation; min: Minuten; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRS: numerische Ratingskala; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala

Auf Basis der Studie SELECT CHOICE können für den Endpunkt Gesamtmortalität und alle Endpunkte zu Nebenwirkungen aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen bzw. für einen höheren oder geringeren Schaden ausgesprochen werden. Für die Endpunkte klinische Remission und niedrige Krankheitsaktivität können auf Basis des CDAI aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen ausgesprochen werden, endpunktspezifisch wird jedoch die Aussagesicherheit der Ergebnisse gegebenenfalls nicht herabgestuft, sodass maximal Hinweise abgeleitet werden können (siehe Abschnitt 2.5.2.2). Für alle weiteren Endpunkte können aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib + MTX im Vergleich mit Abatacept + MTX, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Morbidität

Klinische Remission

Der Endpunkt klinische Remission wird operationalisiert über den CDAI ≤ 2,8, SDAI ≤ 3,3 oder die boolesche Definition nach ACR / EULAR. Die Bewertung der klinischen Remission erfolgt dabei primär auf Basis des CDAI ≤ 2,8.

Für den Endpunkt klinische Remission zeigt sich auf Basis des CDAI ≤ 2,8 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Dies zeigt sich ebenfalls in der booleschen Definition. Für die klinische Remission operationalisiert über den SDAI ≤ 3,3 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib + MTX.

Beim primär herangezogenen CDAI ≤ 2,8 liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX. Für Patientinnen und Patienten im Alter < 40 Jahre und Patientinnen und Patienten ≥ 40 Jahre bis < 65 Jahre zeigt sich dagegen jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt (siehe Abschnitt 2.5.2.4).

Dies weicht insofern vom Vorgehen des pU ab, als dieser zwar ebenfalls einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet, für seine Bewertung auf Basis des CDAI ≤ 2,8 allerdings die gesamte relevante Teilpopulation der Studie SELECT CHOICE heranzieht. Zudem betrachtet der pU auch die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie sowie Ergebnisse für den Teil der Studienpopulation, der nicht der relevanten Teilpopulation entspricht. Darüber hinaus basiert

er seine Bewertung auf der Gesamtschau der Ergebnisse zu CDAI ≤ 2,8, SDAI ≤ 3,3 und boolescher Definition.

Niedrige Krankheitsaktivität

Der Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität wird operationalisiert über das Erreichen der Kriterien CDAI ≤ 10 und SDAI ≤ 11. Die Bewertung der niedrigen Krankheitsaktivität erfolgt dabei primär auf Basis des CDAI ≤ 10.

Für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität zeigt sich auf Basis des CDAI ≤ 10 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Auf Basis des SDAI ≤ 11 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib + MTX.

Beim CDAI ≤ 10 liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsaktivität zu Studienbeginn definiert über den Schwellenwert des DAS 28 (CRP) für eine hohe Krankheitsaktivität vor. Für Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (DAS 28 [CRP] > 5,1) ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX. Für Patientinnen und Patienten ohne hohe Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (DAS 28 [CRP] ≤ 5,1) zeigt sich dagegen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt (siehe Abschnitt 2.5.2.4).

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für seine Bewertung die gesamte relevante Teilpopulation der Studie SELECT CHOICE heranzieht und zudem nicht primär den CDAI ≤ 10, sondern die Ergebnisse zu CDAI ≤ 10, SDAI ≤ 11, sowie DAS 28 (CRP) ≤ 3,2 und DAS 28 (ESR) ≤ 3,2 in der Gesamtschau betrachtet. Auf Basis dieser Ergebnisse leitet der pU für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität einen Hinweis auf einen Zusatznutzen für die gesamte relevante Teilpopulation der Studie ab.

Druckschmerzhafte Gelenke

Für den Endpunkt druckschmerzhafte Gelenke zeigt sich auf Basis der Mittelwertdifferenzen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib + MTX im Vergleich zu Abatacept + MTX, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der die Anzahl druckschmerzhafte und geschwollene Gelenke gemeinsam betrachtet und auf Basis des Responsekriteriums, dass sich maximal 1 Gelenk als druckschmerzhaft (bzw. geschwollen) erweist, einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Geschwollene Gelenke

Für den Endpunkt geschwollene Gelenke zeigt sich auf Basis der Mittelwertdifferenzen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich

kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib + MTX im Vergleich zu Abatacept + MTX, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der die Anzahl druckschmerzhafte und geschwollene Gelenke gemeinsam betrachtet und auf Basis des Responsekriteriums, dass sich maximal 1 Gelenk als geschwollen (bzw. druckschmerzhaft) erweist, einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Schmerz (VAS)

Für den Endpunkt Schmerz (VAS) zeigt sich auf Basis der Mittelwertdifferenzen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib + MTX im Vergleich mit Abatacept + MTX, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der seine Einschätzung allerdings auf Basis von Auswertungen zu einem Responsekriterium vornimmt.

Patientenberichtete Einschätzung der Krankheitsaktivität (VAS)

Für den Endpunkt patientenberichtete Einschätzung der Krankheitsaktivität (VAS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib + MTX im Vergleich mit Abatacept + MTX, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)

Für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib + MTX im Vergleich mit Abatacept + MTX, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Fatigue (FACIT-Fatigue)

Für den Endpunkt Fatigue (FACIT-Fatigue) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib + MTX im Vergleich mit Abatacept + MTX, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Morgensteifigkeit (Schwere [NRS], Dauer)

Für die Schwere (NRS) der Morgensteifigkeit zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib + MTX. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-KI liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von −0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Für die Dauer der Morgensteifigkeit zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich weder für die Schwere (NRS) noch für die Dauer der Morgensteifigkeit ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib + MTX im Vergleich mit Abatacept + MTX, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib + MTX. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-KI liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von −0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib + MTX im Vergleich mit Abatacept + MTX, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36v2 – körperlicher und psychischer Summenscore

Weder für den körperlichen Summenscore noch für den psychischen Summenscore des SF-36v2 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2) kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib + MTX im Vergleich mit Abatacept + MTX, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Nebenwirkungen

SUEs, Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Upadacitinib + MTX im Vergleich zu Abatacept + MTX, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Infektionen

Für den Endpunkt Infektionen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Upadacitinib + MTX im Vergleich mit Abatacept + MTX, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Der pU betrachtet neben den Ergebnissen für die gesamte relevante Teilpopulation der Studie SELECT CHOICE auch die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie sowie Ergebnisse für den Teil der Studienpopulation, der nicht der relevanten Teilpopulation entspricht, und kommt auf Basis dieser Betrachtung zur gleichen Einschätzung.

Schwerwiegende Infektionen

Für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Upadacitinib + MTX im Vergleich mit Abatacept + MTX, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der den Endpunkt schwerwiegende Infektionen in seiner Bewertung nicht berücksichtigt.

2.5.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Bewertung werden für erwachsene Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs folgende prädefinierte Subgruppenmerkmale herangezogen:

- Alter (< 40 Jahre, ≥ 40 bis < 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich, männlich)
- geografische Region (Nordamerika, Süd- / Zentralamerika, Osteuropa, Westeuropa, andere)
- Krankheitsaktivität zu Studienbeginn basierend auf dem DAS 28 (CRP) (DAS 28 [CRP] ≤ 5,1 [keine hohe Aktivität], DAS 28 [CRP] > 5,1 [hohe Aktivität])
- Vorbehandlung mit bDMARD (Versagen auf 1 oder 2 bDMARDs mit demselben Wirkmechanismus, Versagen auf unterschiedliche Wirkmechanismen oder ≥ 3 bDMARDs mit demselben Wirkmechanismus)

Abgesehen vom Subgruppenmerkmal Vorbehandlung mit bDMARD legt der pU für alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Merkmale Subgruppenanalysen vor. Für die weiteren Merkmale legt der pU abgesehen von den Endpunkten schwerwiegende Infektionen, druckschmerzhafte und geschwollene Gelenke für alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Endpunkte Subgruppenanalysen vor. Den Endpunkt schwerwiegende Infektionen

berücksichtigt der pU in seiner Bewertung nicht und für die Endpunkte druckschmerzhafte und geschwollene Gelenke legt der pU ausschließlich Subgruppenanalysen auf Basis des Responsekriteriums, dass sich maximal 1 Gelenk als druckschmerzhaft bzw. geschwollen erweist, vor. Diese Auswertungen werden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen (zur Begründung, siehe Abschnitt 2.7.4.3.2).

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

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

Tabelle 28 fasst die Subgruppenergebnisse zum Vergleich von Upadacitinib + MTX mit Abatacept + MTX bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs zusammen.

Tabelle 28: Subgruppen (Morbidität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + MTX vs. Abatacept + MTX

Studie **Endpunkt**	**Upadacitinib + MTX**		**Abatacept + MTX**		**Upadacitinib + MTX vs. Abatacept + MTX**	
Merkmal **Subgruppe**	**N**	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**p-Wert**
SELECT CHOICE						
Klinische Remission						
CDAI ≤ 2,8[a]						
Alter						
< 40 Jahre	18	1 (5,6)	21	3 (14,3)	0,39 [0,04; 3,42][b]	0,394
≥ 40–< 65 Jahre	156	37 (23,7)	140	28 (20,0)	1,19 [0,77; 1,83][b]	0,442
≥ 65 Jahre	49	13 (26,5)	54	3 (5,6)	4,78 [1,45; 15,77][b]	0,010
Gesamt					Interaktion:	0,024[c]
SDAI ≤ 3,3[a]						
Alter						
< 40 Jahre	18	1 (5,6)	21	3 (14,3)	0,39 [0,04; 3,42][b]	0,394
≥ 40–< 65 Jahre	156	36 (23,1)	140	26 (18,6)	1,24 [0,79; 1,95][b]	0,344
≥ 65 Jahre	49	15 (30,6)	54	2 (3,7)	8,27 [1,99; 34,33][b]	0,004
Gesamt					Interaktion:	0,004[c]
Niedrige Krankheitsaktivität						
CDAI ≤ 10[a]						
DAS 28 (CRP), (Krankheitsaktivität zu Studienbeginn)						
≤ 5,1	59	40 (67,8)	46	38 (82,6)	0,82 [0,66; 1,02][b]	0,079
> 5,1	164	97 (59,1)	168	77 (45,8)	1,29 [1,05; 1,59][b]	0,016
Gesamt					Interaktion:	0,004[c]
SDAI ≤ 11[a]						
DAS 28 (CRP), (Krankheitsaktivität zu Studienbeginn)						
≤ 5,1	59	42 (71,2)	46	37 (80,4)	0,89 [0,71; 1,10][b]	0,268
> 5,1	164	98 (59,8)	168	77 (45,8)	1,30 [1,06; 1,60][b]	0,012
Gesamt					Interaktion:	0,012[c]

a. Ersetzungsstrategie NRI: Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten werden als Non-Responder bewertet
b. Effektschätzung basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariable vorherige bDMARD-Behandlung (1 oder 2 bDMARD-Therapien mit demselben Wirkmechanismus vs. andere) als Kovariablen
c. p-Wert für den Interaktionsterm aus einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung, Subgruppe und Behandlung x Subgruppe als Kovariaten

bDMARD: biotechnologisch hergestelltes DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; CDAI: Clinical Disease Activity Index; CRP: C-reaktives Protein; DAS: Disease Activity Score; DAS 28: DAS basierend auf 28 Gelenken; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRI: Non-Responder Imputation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SDAI: Simplified Disease Activity Index

Effektmodifikationen liegen für die Endpunkte klinische Remission und niedrige Krankheitsaktivität, jeweils operationalisiert über den CDAI und SDAI, vor. Für beide Operationalisierungen zeigen sich jeweils für dieselben Subgruppen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Bewertung des Zusatznutzens werden für die vorliegende Nutzenbewertung für beide Endpunkte primär die Ergebnisse des CDAI herangezogen.

Aufgrund von hohen Anteilen an Patientinnen und Patienten, die in den Auswertungen auf Basis des CDAI für beide Endpunkte wegen fehlender Werte als Non-Responder gewertet wurden (> 10 % in beiden Studienarmen), besteht für die Ergebnisse zu diesen Endpunkten ein hohes Verzerrungspotenzial. Es werden eigene Berechnungen unter Verwendung alternativer Ersetzungsstrategien durchgeführt, um zu überprüfen, ob die Aussagesicherheit der Ergebnisse wegen des hohen Verzerrungspotenzials herabgesetzt werden muss (siehe Abschnitt 2.5.2.2).

Tabelle 29 fasst die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen aus eigenen Berechnungen für die Endpunkte klinische Remission und niedrige Krankheitsaktivität zusammen, jeweils für die primär herangezogene Operationalisierung über den CDAI, für Subgruppen mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da für die vorliegende Nutzenbewertung primär die Ergebnisse des CDAI herangezogen werden, wird auf Sensitivitätsanalysen zum SDAI jeweils verzichtet.

Tabelle 29: Sensitivitätsanalysen (Morbidität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + MTX vs. Abatacept + MTX

Studie **Endpunkt**	**Upadacitinib + MTX**		**Abatacept + MTX**		**Upadacitinib + MTX vs. Abatacept + MTX**	
Subgruppe **Ersetzungsstrategie**	**N**	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**p-Wert**
SELECT CHOICE						
Klinische Remission						
CDAI ≤ 2,8						
Alter ≥ 65 Jahre						
NRI[a]	49	13 (26,5)	54	3 (5,6)	4,78 [1,45; 15,77][b]	0,010[b]
Sensitivitätsanalysen:						
NRI mit Varianzkorrektur[a]	49	13 (26,5)	54	3 (5,6)	4,78 [1,37; 16,69][c, d]	0,014[d]
ACA[e]	41	13 (31,7)	50	3 (6,0)	5,28 [1,61; 17,29][c]	0,006[c]
ICA-pc[f]	49	– (27,51)	54	– (6,0)	4,59 [1,37; 15,29][c, d]	0,013[d]
Niedrige Krankheitsaktivität						
CDAI ≤ 10						
DAS 28 (CRP) > 5,1, (hohe Krankheitsaktivität zu Studienbeginn)						
NRI[a]	164	97 (59,1)	168	77 (45,8)	1,29 [1,05; 1,59][b]	0,016[b]
Sensitivitätsanalysen:						
NRI mit Varianzkorrektur[a]	164	97 (59,1)	168	77 (45,8)	1,29 [1,03; 1,61][c, d]	0,024[d]
ACA[e]	145	97 (66,9)	147	77 (52,4)	1,28 [1,05; 1,55][c]	0,013[c]
ICA-pc[f]	164	– (65,2)	147	– (52,4)	1,25 [1,02; 1,51][c, d]	0,027[d]

a. In beiden Behandlungsgruppen werden Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten als Non-Responder bewertet.
b. primäre Analyse; Effektschätzung basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariable vorherige bDMARD-Behandlung (1 oder 2 bDMARD-Therapien mit demselben Wirkmechanismus vs. andere) als Kovariablen
c. eigene Berechnung, asymptotisch
d. eigene Berechnung, Varianzschätzung gemäß dem Data Set Re-Sizing Approach (Ansatz W3 in [26])
e. Auswertung beruht ausschließlich auf vollständig beobachteten Patientinnen und Patienten
f. In beiden Behandlungsgruppen werden die fehlenden Werte gemäß dem beobachteten Risiko in der Kontrollgruppe ersetzt.

ACA: Available-Case-Analyse; bDMARD: biotechnologisch hergestelltes DMARD; CRP: C-reaktives Protein; DAS: Disease Activity Score; DAS 28: DAS basierend auf 28 Gelenken; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; CDAI: Clinical Disease Activity Index; ICA-pc: Imputed-Case-Analyse gemäß Risiko in der Kontrollgruppe; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRI: Non-Responder Imputation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko

Morbidität

Klinische Remission

Für den Endpunkt klinische Remission zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Für Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib + MTX. Dieser Effekt wird bezüglich der statistischen Signifikanz in den Sensitivitätsanalysen unter Verwendung alternativer Ersetzungsstrategien bestätigt. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX. Für Patientinnen und Patienten im Alter von < 40 Jahren und Patientinnen und Patienten von ≥ 40 Jahren bis < 65 Jahren zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib + MTX im Vergleich zu Abatacept + MTX, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Niedrige Krankheitsaktivität

Für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsaktivität zu Studienbeginn definiert über den Schwellenwert des DAS 28 (CRP) für eine hohe Krankheitsaktivität (DAS 28 [CRP] > 5,1). Für Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zu Studienbeginn zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib + MTX. Dieser Effekt wird bezüglich der statistischen Signifikanz in den Sensitivitätsanalysen unter Verwendung alternativer Ersetzungsstrategien bestätigt. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (DAS 28 [CRP] > 5,1) ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX. Für Patientinnen und Patienten ohne hohe Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (DAS 28 [CRP] ≤ 5,1) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib + MTX im Vergleich zu Abatacept + MTX, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens für erwachsene Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [17].

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

2.5.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.5.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 30).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik

Klinische Remission und niedrige Krankheitsaktivität

Die Endpunkte klinische Remission und niedrige Krankheitsaktivität werden übereinstimmend mit dem pU der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet, da auf Basis der Informationen zur Krankheitsaktivität zu Studienbeginn davon auszugehen ist, dass der überwiegende Teil der Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation zu diesem Zeitpunkt schwerwiegende / schwere Symptome aufwies (siehe Tabelle 22).

Tabelle 30: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Upadacitinib + MTX vs. Abatacept + MTX (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie **Endpunkt** **Effektmodifikator** **Subgruppe**	**Upadacitinib + MTX vs. Abatacept + MTX** **Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Veränderung** **Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert** **Wahrscheinlichkeit[a]**	**Ableitung des Ausmaßes[b]**
Mortalität		
Gesamtmortalität	0,4 % vs. 0 % RR: 2,89 [0,12; 70,63]; p = 0,515	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
klinische Remission (CDAI ≤ 2,8)		
Alter		
< 40 Jahre	5,6 % vs. 14,3 % RR: 0,39 [0,04; 3,42]; p = 0,394	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
≥ 40–< 65 Jahre	23,7 % vs. 20,0 % RR: 1,19 [0,77; 1,83]; p = 0,442	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
≥ 65 Jahre	26,5 % vs. 5,6 % RR: 4,78 [1,45; 15,77]; p = 0,010 RR[c]: 0,21 [0,06; 0,69] Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10)		
DAS 28 (CRP), (Krankheitsaktivität zu Studienbeginn)		
≤ 5,1	67,8 % vs. 82,6 % RR: 0,82 [0,66; 1,02]; p = 0,079	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
> 5,1	59,1 % vs. 45,8 % RR: 1,29 [1,05; 1,59]; p = 0,016 RR[c]: 0,78 [0,63; 0,95] Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: gering
druckschmerzhafte Gelenke[d]	mittlere Veränderung: −11,7 vs. −11,2 MD: −0,45 [−1,29; 0,40]; p = 0,299	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
geschwollene Gelenke[d]	mittlere Veränderung: −8,5 vs. −8,6 MD: 0,09 [−0,53; 0,71]; p = 0,780	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerz (VAS)	mittlere Veränderung: –40,3 vs. –36,0 MD: −4,31 [−8,75; 0,13]; p = 0,057	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
patientenberichtete Einschätzung der Krankheitsaktivität (VAS)	mittlere Veränderung: −37,8 vs. −35,6 MD: −2,24 [−6,71; 2,22]; p = 0,321	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)[e]	76,7 % vs. 69,3 % RR: 1,11 [0,99; 1,24]; p = 0,086	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue (FACIT-Fatigue)[f]	71,7 % vs. 65,6 % RR: 1,10 [0,97; 1,25]; p = 0,147	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 30: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Upadacitinib + MTX vs. Abatacept + MTX (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie **Endpunkt** **Effektmodifikator** **Subgruppe**	**Upadacitinib + MTX vs. Abatacept + MTX** **Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Veränderung** **Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert** **Wahrscheinlichkeit[a]**	**Ableitung des Ausmaßes[b]**
Morgensteifigkeit		
Schwere (NRS)	mittlere Veränderung: −3,9 vs. −3,4 MD: −0,56 [−0,98; −0,13]; p = 0,010 Hedges' g: −0,25 [−0,43; −0,06][g]	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dauer (min)	mittlere Veränderung: −94,2 vs. −58,2 MD: −36,09 [−83,86; 11,69]; p = 0,136	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	mittlere Veränderung: 29,5 vs. 25,4 MD: 4,10 [0,43; 7,77]; p = 0,027 Hedges' g: 0,21 [0,02; 0,40][g]	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36v2[h]		
körperlicher Summenscore	67,7 % vs. 64,2 % RR: 1,05 [0,92; 1,21]; p = 0,435	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
psychischer Summenscore	48,0 % vs. 48,4 % RR: 0,99 [0,82; 1,21]; p = 0,938	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	2,2 % vs. 0,5 % RR: 4,82 [0,57; 40,93]; p = 0,149	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	4,0 % vs. 2,3 % RR: 1,74 [0,59; 5,10]; p = 0,316	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Infektionen (SOC, UE)	39,5 % vs. 31,2 % RR: 1,27 [0,98; 1,64]; p = 0,071	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwerwiegende Infektionen (SOC, SUE)	0,9 % vs. 0 % RR: 4,82 [0,23; 99,85]; p = 0,309	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt
b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)
c. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
d. basierend auf 28 Gelenken
e. Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um ≥ 0,22 Punkte
f. Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um ≥ 4 Punkte
g. Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [−0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.
h. Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um ≥ 5 Punkte

Tabelle 30: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Upadacitinib + MTX vs. Abatacept + MTX (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie **Endpunkt** **Effektmodifikator** **Subgruppe**	**Upadacitinib + MTX vs. Abatacept + MTX** **Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Veränderung** **Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert** **Wahrscheinlichkeit[a]**	**Ableitung des Ausmaßes[b]**
CDAI: Clinical Disease Activity Index; CRP: C-reaktives Protein; DAS: Disease Activity Score; DAS 28: DAS basierend auf 28 Gelenken; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MD: Mittelwertdifferenz; MTX: Methotrexat; NRS: numerische Ratingskala; RR: relatives Risiko; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis		

2.5.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 31 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 31: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Upadacitinib + MTX im Vergleich mit Abatacept + MTX

Positive Effekte	**Negative Effekte**
schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ klinische Remission (CDAI ≤ 2,8) ▫ Alter (≥ 65 Jahre) Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich ▪ niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10) ▫ DAS 28 (CRP) > 5,1 (hohe Krankheitsaktivität zu Studienbeginn) Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering	–
Für Fragestellung 3 liegen nur Daten für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten vor, für die eine Kombinationstherapie mit MTX infrage kommt. Für Patientinnen und Patienten, für die eine Monotherapie mit Upadacitinib infrage kommt, liegen keine Daten vor.	
CDAI: Clinical Disease Activity Index; CRP: C-reaktives Protein; DAS: Disease Activity Score; DAS 28: DAS basierend auf 28 Gelenken; MTX: Methotrexat	

In der Gesamtschau ergeben sich für erwachsene Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs ausschließlich positive Effekte von Upadacitinib + MTX im Vergleich mit Abatacept + MTX. Dies betrifft die Endpunkte klinische Remission und niedrige Krankheitsaktivität jeweils für unterschiedliche Subgruppen. Für beide Endpunkte bestätigen die Sensitivitätsanalysen die primären Analysen in den relevanten Subgruppen sowohl in der statistischen Signifikanz als auch im Ausmaß. Der Vorteil von Upadacitinib + MTX, der sich

für das primäre Therapieziel klinische Remission ergibt, betrifft dabei die deutlich kleinere Subgruppe der Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren. Die größere Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zu Studienbeginn, für die sich ein Vorteil von Upadacitinib + MTX für das alternative Therapieziel niedrige Krankheitsaktivität ergibt, macht dagegen den überwiegenden Anteil der Studienpopulation aus. Zudem ist auf Basis von Angaben zur Gesamtpopulation der Studie SELECT CHOICE davon auszugehen, dass in dieser Subgruppe auch Patientinnen und Patienten der Altersgruppe ≥ 65 Jahre enthalten sind. Angaben dazu, inwiefern sich die beiden Subgruppen überschneiden, liegen für die relevante Teilpopulation der Studie allerdings nicht vor. Daher wird für die Ableitung des Zusatznutzens die Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zu Studienbeginn herangezogen.

Da den positiven Effekten keine negativen Effekte gegenüberstehen, ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (DAS 28 [CRP] > 5,1) insgesamt ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis mit hoher Krankheitsaktivität (DAS 28 [CRP] > 5,1) und unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX.

Für Patientinnen und Patienten, für die eine Monotherapie mit Upadacitinib infrage kommt, liegen keine Daten vor. Für diese Patientengruppe ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für erwachsene Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs auf Basis der gesamten relevanten Teilpopulation und ohne Differenzierung zwischen den Patientengruppen, für die eine Kombinationstherapie aus Upadacitinib + MTX bzw. eine Monotherapie mit Upadacitinib infrage kommt, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

2.6 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 32 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Upadacitinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 32: Upadacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Frage-stellung	**Indikation**	**Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis			
1	Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren[b] vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 csDMARD[c] (inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben	alternative csDMARDs[c], sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie	Zusatznutzen nicht belegt
2	Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist[d]	bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder **Adalimumab** oder Baricitinib oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit)	Kombination mit MTX: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
			Monotherapie: Zusatznutzen nicht belegt
3	Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben	Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (**Abatacept** oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie[e]	Kombination mit MTX: ▪ Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität (DAS 28 [CRP] > 5,1): ▫ Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ▪ Patientinnen und Patienten ohne hohe Krankheitsaktivität (DAS 28 [CRP] ≤ 5,1): ▫ Zusatznutzen nicht belegt
			Monotherapie: Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 32: Upadacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Frage-stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert. b. ungünstige Prognosefaktoren: Nachweis von Autoantikörpern (z. B. Rheumafaktoren, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid-Antigene), hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS bzw. DAS-28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z. B. C-reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate), frühes Auftreten von Gelenkerosionen c. In der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA werden csDMARDs als klassische DMARDs bezeichnet. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die Bezeichnung csDMARDs verwendet. d. Hiervon sind sowohl Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD (inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben, als auch Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren csDMARDs (inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben, umfasst. e. Je nach Vortherapie sollte ein Wechsel des Wirkprinzips erwogen werden. bDMARD: biotechnologisch hergestelltes DMARD; csDMARD: konventionelles synthetisch hergestelltes DMARD; DAS: Disease Activity Score; DAS 28: DAS basierend auf 28 Gelenken; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; pU: pharmazeutischer Unternehmer; tsDMARD: zielgerichtetes synthetisch hergestelltes DMARD			

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

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt für jede der vom G-BA unterschiedenen Patientengruppen die jeweils zugehörige vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie entsprechend Fragestellung 1, 2 und 3 in Tabelle 4. Ebenfalls benennt er verschiedene Hinweise des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Damit schließt sich der pU der Festlegung des G-BA an.

Für jede Fragestellung ergibt sich aus der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie für den pU, dass er aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann. Der pU trifft in Modul 3 A zwar keine explizite Auswahl aus den möglichen Alternativen, allerdings ergibt sich die Auswahl für Fragestellung 2 bzw. 3 jeweils implizit, da der pU für diese Fragestellungen jeweils ausschließlich 1 Studie als relevant identifiziert. In diesen Studien erfolgte ein Vergleich gegenüber Adalimumab (Fragestellung 2) bzw. Abatacept (Fragestellung 3), jeweils in Kombination mit MTX.

2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Fragestellung

Der pU gibt in Abschnitt 4.2.1 an, mit dem Dossier den medizinischen Nutzen bzw. Zusatznutzen von Upadacitinib zu bewerten. Er formuliert zwar keine explizite Fragestellung, beschreibt aber ausführlich anhand des PICO-Schemas sein Ziel der Nutzenbewertung. Die Bewertung soll gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Grundlage patientenrelevanter Endpunkte anhand der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit erfolgen. Dafür sollen RCTs mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen werden.

Die Fragestellung ist insgesamt angemessen.

Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien des pU sind insgesamt angemessen.

Endpunkte

Der pU verweist in seiner Fragestellung auf die von ihm im Rahmen des Dossiers als patientenrelevant betrachteten Endpunkte. Für einige dieser Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz nicht unmittelbar. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist in Abschnitt 2.7.4.3.2 zu finden.

2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Geprüft wurde die Studienliste des pU, die bibliografische Recherche, die Suche in Studienregistern sowie die Studienselektion. Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.7.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU zur Bewertung des Zusatznutzens bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis und unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf 1 oder mehrere DMARDs umfasst die RCTs SELECT COMPARE und SELECT CHOICE. Die Studie SELECT COMPARE ist für Fragestellung 2 (erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist) der vorliegenden Nutzenbewertung relevant und vergleicht Upadacitinib + MTX mit Adalimumab + MTX. Die Studie SELECT CHOICE ist für Fragestellung 3 (erwachsene Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs) relevant und vergleicht Upadacitinib + MTX mit Abatacept + MTX. Für Fragestellung 1 (erwachsene Patientinnen und Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren und mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit 1 csDMARD) legt der pU keine Studie vor.

2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)

2.7.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5.1, 4.2.5.2, 4.3.1.2.1, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2 und 4.3.2.3.2) des Dossiers.

Die Angaben des pU zum Studiendesign und zur Patientenpopulation der Studien SELECT COMPARE und SELECT CHOICE sind nachvollziehbar beschrieben. Eine Beschreibung der Studien findet sich in den Abschnitten 2.4.1.2 und 2.5.1.2 der vorliegenden Nutzenbewertung.

Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist

Für die Nutzenbewertung relevanter Auswertungszeitpunkt

Zur Studie SELECT COMPARE zieht der pU zu den verschiedenen Endpunktkategorien unterschiedliche Auswertungszeitpunkte für seine Bewertung heran. Grundsätzlich beschreibt er zwar, mit Woche 48 den letztverfügbaren Auswertungszeitpunkt mit doppelblinder Behandlung heranzuziehen, um die Verzerrung der Studienergebnisse gering zu halten.

Allerdings zieht er nur für die Endpunkte der Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen diesen Auswertungszeitpunkt heran.

Für Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität leitet der pU den Zusatznutzen auf Basis von Auswertungen zu Woche 26 ab, mit der Begründung, dass die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Therapiewechsel zu diesem Zeitpunkt moderat gewesen sei, sodass diesbezügliche potenzielle Verzerrungen durch adäquate Auswertemethoden adressiert werden könnten.

Zusätzlich stellt der pU im Dossier für alle Nutzenendpunkte ergänzend Analysen zu den Zeitpunkten Woche 12 und Woche 48 dar. Die Auswertungen zu Woche 12 liefern aus Sicht des pU bezüglich des Therapiewechsels unverzerrte Schätzer, da bis zu diesem Zeitpunkt noch kein Therapiewechsel im Rahmen einer Rescue-Therapie stattgefunden habe. Die Auswertungen zu Woche 48 stellt der pU zur Untersuchung der Langzeitdaten ergänzend dar, obwohl er davon ausgeht, dass diese aufgrund des hohen Anteils an Patientinnen und Patienten mit Therapiewechsel stark verzerrt sind. Den Verzicht auf die Darstellung der Ergebnisse zu Woche 72 zu den Endpunkten zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität begründet der pU damit, dass die fehlende Verblindung nach Woche 48 zusätzlich zum hohen Anteil an Patientinnen und Patienten mit Therapiewechsel zur Verzerrung der Ergebnisse beitrage, und damit kein zusätzlicher Informationsgewinn zu erwarten sei.

Für die Endpunkte zur Mortalität und zu Nebenwirkungen zieht der pU Auswertungen zu Woche 48 heran, da die von ihm vorgelegten Ereigniszeitanalysen eine angemessene Auswertung seien. Für diese Analysen wurden Patientinnen und Patienten zur letzten Visite innerhalb der verblindeten Studienphase bzw. bei Behandlungswechsel aufgrund der Rescue-Therapie zensiert. Für Endpunkte zur Verträglichkeit stellt der pU ergänzend in Anhang G-1 von Modul 4 A Ereigniszeitanalysen auch für den Auswertungszeitpunkt Woche 72 dar.

Dem Vorgehen des pU wird nur teilweise zugestimmt. Abweichend vom Vorgehen des pU werden Auswertungen zu Woche 26 nicht nur für die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, sondern auch für die Endpunktkategorien Mortalität und Nebenwirkungen herangezogen. Dies ist in dem wesentlich höheren Anteil an Patientinnen und Patienten mit Therapiewechsel zu Woche 48 im Vergleich mit Woche 26 begründet (siehe Abschnitt 2.4.1.2), der die Aussagesicherheit der Ergebnisse zu Endpunkten aller Endpunktkategorien zu Woche 48 deutlich verringert. Das Vorgehen des pU, für Endpunkte zu Nebenwirkungen einen anderen Auswertungszeitpunkt heranzuziehen als für Nutzenendpunkte, ist daher nicht sachgerecht. Allein durch die vom pU vorgelegten Ereigniszeitanalysen für die Endpunkte zur Mortalität und zu Nebenwirkungen, bei denen die Patientinnen und Patienten mit Therapiewechsel oder -abbruch zensiert werden, wird diese Unsicherheit nicht ausreichend sicher berücksichtigt [27]. Mit den Ergebnissen zu Woche 26 ist die Mindestbehandlungsdauer von 24 Wochen bei chronischen Erkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis erfüllt [28], obgleich eine längere Behandlungsdauer grundsätzlich wünschenswert ist, um Langzeiteffekte zu erfassen. Entsprechend werden auch die Ergebnisse zu Woche 12 nicht herangezogen.

Vorbehandlung mit bDMARDs

In der Studie SELECT COMPARE durften bis zu 20 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit ≤ 1 bDMARD abgesehen von Adalimumab vorbehandelt sein. Die Vorbehandlung war dabei entweder zeitlich eingeschränkt auf eine Dauer von < 3 Monaten oder die Vorbehandlung musste trotz Ansprechen wegen Unverträglichkeit abgebrochen worden sein. Patientinnen und Patienten, die auf eine Vorbehandlung mit bDMARD für ≥ 3 Monate unzureichend angesprochen hatten, sowie Patientinnen und Patienten, die mit Adalimumab oder Januskinase(JAK)-Inhibitoren vorbehandelt waren, waren aus der Studie ausgeschlossen. Patientinnen und Patienten mit einer Vorbehandlung mit bDMARD sind nicht Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung zuzuordnen. Da der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer derartigen bDMARD-Vorbehandlung allerdings gering ist (siehe Tabelle 10 in Abschnitt 2.4.1.2), bleibt diese Einschränkung für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz.

Fragestellung 3: erwachsene Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs

Für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation

Für die Studie SELECT CHOICE zieht der pU eine Teilpopulation für seine Bewertung heran, die eine zulassungskonforme Dosis von Upadacitinib und Abatacept, jeweils in Kombination mit MTX ohne weitere csDMARD(s), erhalten hat. Dieses Vorgehen ist adäquat und wird für die vorliegende Nutzenbewertung übernommen (Details hierzu siehe auch Abschnitt 2.5.1.2).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt, dass die Studien SELECT COMPARE und SELECT CHOICE weltweit durchgeführt worden seien und die Studienpopulationen größtenteils aus weißen Studienteilnehmern bestanden (zu etwa 90 % [Studie SELECT COMPARE] bzw. 96 % [Studie SELECT CHOICE]). Aufgrund der Strukturgleichheit zwischen den Studienpopulationen und den Zielpopulationen im Anwendungsgebiet, vor allem bezüglich der klinischen Parameter, sei davon auszugehen, dass die in den Studien beobachteten klinischen Effekte auch in der medizinischen Versorgung unter Alltagsbedingungen auftreten und die Studienergebnisse somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Nach Angaben des pU konnten keine Hinweise identifiziert werden, die einer Übertragbarkeit widersprechen würden, und die durchgeführten Subgruppenanalysen ergaben bei keiner der beiden Studien eine Effektmodifikation durch den Faktor Region. Mit Verweis auf den Bewertungsbericht des Ausschusses für Humanarzneimittel gibt der pU an, dass die EMA im Rahmen der Zulassung die externe Validität der Zulassungsstudien von Upadacitinib im Hinblick auf die Vergleichbarkeit der europäischen und nicht europäischen Patientinnen und Patienten bestätigt habe.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.7.4.2 Verzerrungspotenzial

Fragestellungsübergreifende Aspekte

Die verwendete Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten befindet sich in Modul 4 A, Abschnitt 4.2.4 des Dossiers. Die Einschätzungen zum endpunktübergreifenden und zum endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.2 sowie Abschnitt 4.3.1.3.1 und Anhang 4-F) des Dossiers. In die Bewertung eingehende Detailinformationen zu den eingeschlossenen Studien SELECT COMPARE und SELECT CHOICE befinden sich in Modul 4 A, Anhang 4-E.

Das geplante methodische Vorgehen des pU zur Bewertung des Verzerrungspotenzials ist weitgehend sachgerecht.

Der pU bewertet bei beiden Studien das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt klinische Remission (operationalisiert über den CDAI ≤ 2,8, den SDAI ≤ 3,3 und die boolesche Definition) und zum Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (operationalisiert über den CDAI ≤ 10 und den SDAI ≤ 11) sowie zu allen Ergebnissen der Endpunktkategorie Nebenwirkungen, unter der er auch die Gesamtmortalität betrachtet (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2), jeweils gemeinsam. Dies ist nicht adäquat, weil sich bei unterschiedlichen Operationalisierungen und unterschiedlichen Endpunkten das Verzerrungspotenzial unterscheiden kann.

In der Studie SELECT COMPARE (Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung) erfolgte zu prädefinierten Zeitpunkten ein Wechsel auf die Therapie des jeweils anderen Studienarmes, wenn bestimmte Kriterien für das Ansprechen auf die Studienbehandlung nicht erfüllt waren (siehe Abschnitt 2.4.1.2). Für die Studie SELECT COMPARE machen Patientinnen und Patienten mit Therapiewechsel einen Großteil derjenigen aus, für die in den Analysen ggf. Werte ersetzt werden. Eine Ersetzung von Werten aus anderen Gründen liegt bei < 10 % der Patientinnen und Patienten vor. In der Studie SELECT CHOICE (Fragestellung 3 der vorliegenden Nutzenbewertung) erfolgten ab Woche 12 ebenfalls prädefinierte Therapieanpassungen, zu denen allerdings kein Wechsel auf die Therapie des jeweils anderen Studienarmes gehörte (siehe Abschnitt 2.5.1.2). Der Anteil an fehlenden Werten liegt für diese Studie allerdings für die Endpunkte klinische Remission und niedrige Krankheitsaktivität, erhoben mittels CDAI und SDAI, in beiden Studienarmen generell bei > 10 % der Patientinnen und Patienten.

Aufgrund des unterschiedlichen Anteils an Patientinnen und Patienten mit Therapiewechsel oder fehlenden Werten und den sich daraus ergebenden unterschiedlichen statistischen Analysen unterscheidet sich das Vorgehen zwischen den Studien bei der Berücksichtigung von Sensitivitätsanalysen und eigenen Berechnungen für die vorliegende Nutzenbewertung.

Fragestellung 2 (erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist)

Der pU bewertet das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial für die Studie SELECT COMPARE als niedrig. Der Bewertung wird zugestimmt.

Während der Studienbehandlung erfolgten zu unterschiedlichen Zeitpunkten prädefinierte Therapieanpassungen, wenn bestimmte Kriterien für das Ansprechen auf die Behandlung nicht erfüllt waren (siehe Abschnitt 2.4.1.2). Zu Woche 26 hatten dadurch bereits 19,4 % der Patientinnen und Patienten vom Upadacitinib-Arm in den Adalimumab-Arm gewechselt und 25,1 % vom Adalimumab-Arm in den Upadacitinib-Arm. Hinzu kommen Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch (Upadacitinib: 7,8 %; Adalimumab: 11,9 %).

Für die Berechnung des RR bei den binären Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden alle Patientinnen und Patienten nach Therapiewechsel oder Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten als Non-Responder mittels Non-Responder Imputation (NRI) ersetzt. Dies wird vom pU als RNRI (NRI nach dem Wechsel auf eine Rescue-Therapie) bezeichnet. Diese Analysen werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen (siehe Abschnitt 2.4.1.2).

Für den Endpunkt klinische Remission stuft der pU den verzerrenden Einfluss des Anteils an Patientinnen und Patienten, die die Therapie oder Studie wegen mangelnder Wirksamkeit abbrachen oder eine Rescue-Therapie begannen, als gering ein. Für die entsprechenden Operationalisierungen sieht der pU es als unwahrscheinlich an, dass Patientinnen und Patienten, die aus den oben genannten Gründen als Non-Responder ersetzt wurden, eine klinische Remission erreicht hätten, wenn sie bei der ihnen durch Randomisierung zugeteilten Therapie geblieben wären. Diese Einschätzung ist sachgerecht. Daher werden die Ergebnisse zum Endpunkt klinische Remission (operationalisiert über den CDAI ≤ 2,8, den SDAI ≤ 3,3 und die boolesche Definition) in Übereinstimmung mit dem pU als potenziell niedrig verzerrt bewertet.

Bei binären Endpunkten zur Morbidität, die nicht die klinische Remission messen, sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität stuft der pU das Verzerrungspotenzial aufgrund des hohen Anteils an Patientinnen und Patienten mit Therapiewechsel als hoch ein. Diese Einschätzung wird für die Endpunkte niedrige Krankheitsaktivität (operationalisiert über den CDAI ≤ 10 bzw. den SDAI ≤ 11), körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI), Fatigue (FACIT-Fatigue) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (körperlicher und psychischer Summenscore des SF-36v2) geteilt. Für diese Endpunkte stellt das Erreichen des Responsekriteriums keine vergleichbar hohe Hürde wie das Erreichen der klinischen Remission dar. Daher wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu diesen Endpunkten als potenziell hoch eingestuft. Bei statistisch signifikanten Ergebnissen der Auswertungen zu den jeweiligen Responsekriterien zieht der pU Sensitivitätsanalysen heran, in denen Patientinnen und Patienten mit Therapiewechsel nicht als Non-Responder ersetzt werden, sondern ausschließlich Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten (NRI-Ersetzung), um zu überprüfen, ob die Aussagesicherheit der Ergebnisse wegen des hohen Verzerrungspotenzials herabgesetzt werden muss.

Bestätigen die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse die Ergebnisse der primären Analyse, wird die Aussagesicherheit trotz hohem Verzerrungspotenzial nicht herabgestuft. Dieses Vorgehen ist angemessen. Für die Endpunkte druckschmerzhafte und geschwollene Gelenke sowie Schmerz (VAS) werden für die vorliegende Nutzenbewertung abweichend vom pU Auswertungen auf Basis von Mittelwertdifferenzen herangezogen (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2).

Bei stetigen Endpunkten zieht der pU Analysen heran, bei denen fehlende Werte als auch Werte nach einem Therapiewechsel mit dem letzten beobachteten Wert bzw. mit dem letzten Wert vor dem Therapiewechsel ersetzt werden (vom pU als RLOCF-Ersetzung bezeichnet). Aufgrund des hohen Anteils an Patientinnen und Patienten, bei denen Werte aufgrund von Therapiewechsel ersetzt wurden, stuft der pU das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Endpunkte patientenberichtete Einschätzung der Krankheitsaktivität (VAS), Morgensteifigkeit (Schwere [NRS], Dauer) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) als hoch ein. Der pU beschreibt, Sensitivitätsanalysen heranzuziehen, in denen die Werte nach einem Therapiewechsel nicht ersetzt werden, sondern ausschließlich fehlende Werte (vom pU als LOCF-Ersetzung bezeichnet), um zu überprüfen, ob die Aussagesicherheit der Ergebnisse wegen des hohen Verzerrungspotenzials herabgesetzt werden muss. Der pU gibt an, dass bei Bestätigung der Ergebnisse der primären Analyse durch die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse, die Aussagesicherheit trotz hohem Verzerrungspotenzial nicht herabgestuft wird. Dieses Vorgehen ist angemessen.

Die Ergebnisse der Endpunktkategorien Mortalität und Nebenwirkungen bewertet der pU gemeinsam und gibt an, unterschiedlich lange Behandlungs- und Beobachtungszeiten aufgrund des Therapiewechsels adäquat durch die Berechnung von Ereigniszeitanalysen mit Zensierung bei Behandlungswechsel zu berücksichtigen. Auf Basis von Ereigniszeitanalysen zu Woche 48 stuft der pU das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu diesen Endpunkten aufgrund des hohen Anteils an Patientinnen und Patienten mit Therapiewechsel und der gänzlich fehlenden Informationen zu potenziellen Ereignissen nach Therapiewechsel (unter der initial zugeordneten Therapie) dennoch als hoch ein. Das Vorgehen des pU, für diese Endpunkte Ereigniszeitanalysen zu Woche 48 heranzuziehen, ist nicht sachgerecht. Die Unsicherheit durch den hohen Anteil an Patientinnen und Patienten mit Therapiewechsel oder -abbruch wird durch die Ereigniszeitanalysen allein nicht ausreichend sicher berücksichtigt. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden abweichend vom Vorgehen des pU für alle Endpunkte der Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen Auswertungen zu Woche 26 herangezogen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.1). Für die Ergebnisse zu den Endpunkten werden für diesen Auswertungszeitpunkt eigene Berechnungen mit dem Effektmaß RR durchgeführt (siehe Abschnitt 2.4.1.2). Die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtmortalität, SUEs, Abbruch wegen UEs, Infektionen [UEs der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“] und schwerwiegende Infektionen [SUEs der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“]) werden aufgrund der hohen Anteile an Patientinnen und Patienten mit Therapiewechsel und Therapieabbruch sowie der unterschiedlich langen Nachbeobachtungszeiten zwischen den Therapiearmen (Upadacitinib-Arm: 30 Tage; Adalimumab-Arm: 70 Tage) als potenziell hoch

verzerrt bewertet, da möglicherweise unterschiedliche Anteile an Patientinnen und Patienten nicht vollständig beobachtet wurden.

Fragestellung 3 (erwachsene Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs)

Der pU bewertet das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial für die Studie SELECT CHOICE als niedrig. Der Bewertung wird zugestimmt.

Der pU bewertet die Ergebnisse zu allen Endpunkten als potenziell niedrig verzerrt. Diese Einschätzung wird nicht für alle Endpunkte geteilt.

Für die Ergebnisse zu den Endpunkten klinische Remission (operationalisiert über den CDAI ≤ 2,8 oder den SDAI ≤ 3,3) und niedrige Krankheitsaktivität (operationalisiert über den CDAI ≤ 10 oder den SDAI ≤ 11) wurden in beiden Studienarmen ≥ 10 % Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten als Non-Responder ersetzt. Diese hohen Anteile an ersetzten Werten berücksichtigt der pU in seiner Bewertung nicht. Im Gegensatz zur Studie SELECT COMPARE sind die fehlenden Werte für die Studie SELECT CHOICE nicht überwiegend mit einem Therapiewechsel oder -abbruch wegen mangelnder Wirksamkeit begründet. Dennoch nimmt der pU für Patientinnen und Patienten, bei denen am Ende ihrer Beobachtungszeit noch kein Ereignis für diese Endpunkte aufgetreten ist, an, dass auch kein Ereignis bis zum Auswertungszeitpunkt eingetreten wäre (NRI-Ersetzung). Dies ist für die Studie SELECT CHOICE im Gegensatz zur Studie SELECT COMPARE auch für den Endpunkt klinische Remission nicht adäquat. Ein grundsätzliches Problem dieses Ersetzungsverfahrens ist, dass durch die Vergrößerung des Stichprobenumfangs die Präzision der resultierenden Effektschätzung tendenziell erhöht wird, obwohl durch die Ersetzung der fehlenden Werte die Unsicherheit der Schätzung in Wahrheit eher zunimmt. Diese erhöhte Unsicherheit kann durch die Schätzung der fehlenden Werte mittels modifizierter Varianzschätzung von Higgins et al. 2008 [26] berücksichtigt werden. Grundsätzlich ergibt sich für die Endpunkte klinische Remission (operationalisiert über den CDAI ≤ 2,8 und den SDAI ≤ 3,3) und niedrige Krankheitsaktivität (operationalisiert über den CDAI ≤ 10 und den SDAI ≤ 11) ein hohes Verzerrungspotenzial. Für Endpunkte, in denen sich statistisch signifikante Ergebnisse zeigen, wurden eigene Sensitivitätsanalysen nach Higgins 2008 durchgeführt, um zu überprüfen, ob die Aussagesicherheit der Ergebnisse wegen des hohen Verzerrungspotenzials herabgesetzt werden muss.

Für die Operationalisierung der klinischen Remission über die boolesche Definition wird das Verzerrungspotenzial analog zur Einschätzung des pU als niedrig eingestuft. Für die Ableitung des Zusatznutzens wird allerdings primär der CDAI herangezogen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2). Die Ergebnisse zu weiteren Endpunkten der Morbidität (druckschmerzhafte und geschwollene Gelenke, Schmerz [VAS], patientenberichtete Einschätzung der Krankheitsaktivität [VAS], körperlicher Funktionsstatus [HAQ-DI], Morgensteifigkeit

[Schwere (NRS), Dauer] und Gesundheitszustand [EQ-5D VAS]) sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36v2) werden in Übereinstimmung mit dem pU als potenziell niedrig verzerrt bewertet. Allerdings beruhen die Bewertungen des pU für die Endpunkte druckschmerzhafte und geschwollene Gelenke sowie Schmerz (VAS) auf Auswertungen zu Responsekriterien (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2).

Die Ergebnisse der Endpunktkategorien Mortalität und Nebenwirkungen bewertet der pU als potenziell niedrig verzerrt und gibt an, dass keine relevanten Unterschiede in der Behandlungsdauer bestünden. Diese Einschätzung ist nicht sachgerecht. Der pU berücksichtigt die unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiten zwischen den Therapiearmen (Upadacitinib-Arm: 30 Tage; Abatacept-Arm: 70 Tage) nicht. Zudem legt er für die relevante Teilpopulation zu diesen Endpunkten keine Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch vor. Insgesamt bleibt unklar, ob in den Studienarmen möglicherweise unterschiedliche Anteile an Patientinnen und Patienten nicht vollständig beobachtet wurden. Die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtmortalität, SUEs, Abbruch wegen UEs, Infektionen [UEs der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“] und schwerwiegende Infektionen [SUEs der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“]) werden für die vorliegende Nutzenbewertung daher als potenziell hoch verzerrt bewertet.

2.7.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zur Methodik der Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) und zu Studienergebnissen in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

2.7.4.3.1 Methodik der Informationssynthese und -analyse

Sensitivitätsanalysen

Das Dossier enthält in Modul 4 A in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.2.5.4 Angaben zu Sensitivitätsanalysen. Der pU bezieht sich auf die vorgelegten Analysezeitpunkte zu der für Fragestellung 2 relevanten Studie SELECT COMPARE sowie auf den dortigen Umgang mit Therapiewechslern sowie fehlenden Werten aus sonstigen Gründen. Die vorgelegten Analysezeitpunkte werden in Abschnitt 2.7.4.1 kommentiert. Die Kommentierung der Sensitivitätsanalysen zum Umgang mit Therapiewechslern und fehlenden Werten erfolgt in Abschnitt 2.7.4.2 zur Kommentierung des Verzerrungspotenzials.

2.7.4.3.2 Berücksichtigte Endpunkte

Mortalität

- Gesamtmortalität: eingeschlossen

In den Studien SELECT COMPARE und SELECT CHOICE wurden Todesfälle jeweils im Rahmen der Erhebung unerwünschter Ereignisse erfasst.

Morbidität

- klinische Remission
  - (CDAI ≤ 2,8, SDAI ≤ 3,3, boolesche Definition): eingeschlossen

Der pU zieht zur Bewertung des Zusatznutzens den Endpunkt klinische Remission heran, operationalisiert über die folgenden von einer Arbeitsgruppe von ACR und EULAR entwickelten Definitionen [29]:

  - indexbasierte Definitionen:
    - CDAI ≤ 2,8: berechnet aus der einfachen Summe der Komponenten Anzahl der schmerzhaften sowie Anzahl der geschwollenen Gelenke (jeweils basierend auf der Beurteilung von 28 Gelenken), globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patientin oder den Patienten auf einer Skala von 0 bis 10, globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Ärztin oder den Arzt auf einer Skala von 0 bis 10
    - SDAI ≤ 3,3: berechnet aus den Komponenten des CDAI sowie zusätzlich dem CRP-Wert in mg/dl
  - boolesche Definition: ≤ 1 schmerzhaftes Gelenk, ≤ 1 geschwollenes Gelenk, CRP-Wert ≤ 1 mg/dl und globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patientin oder den Patienten ≤ 1 auf einer Skala von 0 bis 10

Für die Ableitung des Zusatznutzens betrachtet der pU alle 3 Definitionen in der Gesamtschau.

Die klinische Remission ist gemäß Leitlinien das primäre Therapieziel der rheumatoiden Arthritis [14,15]. Das Erreichen der klinischen Remission stellt daher einen patientenrelevanten Endpunkt dar, für dessen Erhebung die vom pU benannten Definitionen gemäß deutschen und europäischen Leitlinien empfohlen werden [14,15]. Der CDAI ≤ 2,8, der SDAI ≤ 3,3 und das Erreichen der booleschen Remissionsdefinition werden daher als Operationalisierungen für den patientenrelevanten Endpunkt in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

Die Berechnung der klinischen Remission auf Basis des CDAI beinhaltet im Gegensatz zu den anderen beiden Definitionen keine Erhebung von Entzündungsparametern. Dies ermöglicht eine faire Beurteilung von Wirkstoffen, die verstärkt auf eine Senkung der Entzündungsparameter im Blut wirken, und solchen, die dies nicht tun. Gemäß aktueller Leitlinie der EULAR wird für JAK-Inhibitoren explizit empfohlen, direkte Einflüsse auf Entzündungsparameter bei der Wahl des geeigneten Instruments zur Erhebung der Krankheitsaktivität zu berücksichtigen [14]. Die Beurteilung des Endpunkts klinische Remission erfolgt in der vorliegenden Nutzenbewertung daher primär auf Basis des CDAI.

  - DAS 28 (CRP) < 2,6: nicht eingeschlossen

Der DAS 28 (CRP) ist ein klinisches Konstrukt zur Bewertung der Krankheitsaktivität der rheumatoiden Arthritis und kombiniert Informationen zu druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken, zum ESR als Entzündungsparameter sowie zur von Patientinnen und Patienten auf einer VAS angegebenen Krankheitsaktivität [30]. Der pU stellt neben den gemäß Leitlinien empfohlenen Definitionen der klinischen Remission den Schwellenwert des DAS 28 (CRP) < 2,6 ergänzend dar, und begründet dies damit, dass dieser Schwellenwert im klinischen Alltag eine große Rolle spiele. Neben Auswertungen zum Anteil an Patientinnen und Patienten, die den Schwellenwert erreichen, stellt der pU für den DAS 28 (CRP) < 2,6 Ereigniszeitanalysen zu Woche 26 ergänzend dar.

Vor dem Hintergrund, dass der Schwellenwert DAS 28 (CRP) < 2,6 gemäß Leitlinien bereits seit 2013 als nicht ausreichend stringent zur Erhebung der klinischen Remission beschrieben wird [31], wird der DAS 28 (CRP) < 2,6 in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

- niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10, SDAI ≤ 11, DAS 28 [ESR] ≤ 3,2, DAS 28 [CSR] ≤ 3,2): teilweise eingeschlossen

Der pU zieht für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität die indexbasierten Definitionen des CDAI, SDAI und DAS 28 (CRP) bzw. DAS 28 (ESR) heran. Er betrachtet für seine Bewertung alle Operationalisierungen in der Gesamtschau.

Insbesondere für Patientinnen und Patienten, die das primäre Therapieziel klinische Remission nicht mehr erreichen können, stellt das Erreichen der niedrigen Krankheitsaktivität als Therapieziel einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Die Operationalisierung erfolgt analog zur klinischen Remission über Instrumente zur Erhebung der Krankheitsaktivität mit jeweils entsprechendem Schwellenwert für eine niedrige Krankheitsaktivität. Die vom pU aufgeführten Schwellenwerte werden in der deutschen Leitlinie von 2018 grundsätzlich zur Erhebung der niedrigen Krankheitsaktivität empfohlen [15]. Wie bereits für den Endpunkt klinische Remission beschrieben ermöglicht allerdings nur der CDAI eine faire Beurteilung von JAK-Inhibitoren im Vergleich mit anderen Wirkstoffen, da kein Entzündungsparameter in den CDAI eingeht. Der CDAI ≤ 11 und der SDAI ≤ 10 werden als Operationalisierungen für die niedrige Krankheitsaktivität in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. Die Beurteilung des Endpunkts niedrige Krankheitsaktivität erfolgt in der vorliegenden Nutzenbewertung allerdings primär auf Basis des CDAI.

In der Nutzenbewertung zu biotechnologisch hergestellten Wirkstoffen bei rheumatoider Arthritis (Auftrag A16-70 [32]) ergaben sich unterschiedliche Effekte für den Vergleich von bDMARDs untereinander bei Erhebung der niedrigen Krankheitsaktivität über den DAS 28 im Gegensatz zur Erhebung über den CDAI. Die Ergebnisse für den IL6-Inhibitor Tocilizumab waren dabei in Vergleichen mit einigen anderen Wirkstoffen deutlich positiver, wenn der DAS 28 eingesetzt wurde. Untersuchungen zum Vergleich der beiden Operationalisierungen legten zudem nahe, dass diese Unterschiede vermutlich auf den im DAS 28 enthaltenen Entzündungsparameter zurückzuführen sind. Wie bereits für den Endpunkt klinische Remission

beschrieben, empfiehlt auch die aktuelle Leitlinie der EULAR für JAK-Inhibitoren explizit, direkte Einflüsse auf Entzündungsparameter bei der Wahl des geeigneten Instruments zur Erhebung der Krankheitsaktivität zu berücksichtigen [14].

Der DAS 28 (CRP) ≤ 3,2 und der DAS 28 (ESR) ≤ 3,2 werden aufgrund der hohen Unsicherheit der Ergebnisse durch die eingehenden Entzündungsparameter für die Erhebung der niedrigen Krankheitsaktivität für die vorliegende Nutzenbewertung nicht als geeignete Operationalisierungen für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität angesehen und daher abweichend vom pU nicht herangezogen. Da die Erhebung der niedrigen Krankheitsaktivität über den DAS 28 in der klinischen Praxis weit verbreitet ist, erfolgt eine ergänzende Darstellung der Ergebnisse, siehe Anhang B.

- Therapieansprechen (Verbesserung der ACR-Kriterien um 20 %, 50 % und 70 % [ACR 20 / 50 / 70]): nicht eingeschlossen

Die 7 Kriterien des ACR basieren auf der Anzahl der druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenke, der globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Ärztin oder den Arzt bzw. die Patientin oder den Patienten, die Beurteilung des Schmerzes und des körperlichen Funktionsstatus (HAQ-DI) durch die Patientin oder den Patienten und dem CRP-Wert [33]. Als Maß für das Therapieansprechen stellt der pU ACR 20, ACR 50 und ACR 70 ergänzend dar, mit der Begründung, dass ACR 20 als primärer Endpunkt der Studie SELECT COMPARE für die USA erhoben wurde. Er beschreibt dabei selbst, dass das Therapieansprechen, erhoben über die Verbesserung der ACR-Kriterien, keinen patientenrelevanten Endpunkt für die frühe Nutzenbewertung darstellt.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird neben der klinischen Remission eine niedrige Krankheitsaktivität über entsprechende Schwellenwerte des CDAI und des SDAI berücksichtigt.

- körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI): eingeschlossen

Der Patientenfragebogen HAQ-DI erfasst den körperlichen Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens. Er besteht aus den 8 Domänen Anziehen / Ankleiden und Körperpflege, Aufstehen, Essen, Gehen, Hygiene, Erreichbarkeit von Gegenständen, Greifen und allgemeine tägliche Aktivitäten. Die Items zu diesen 8 Domänen werden jeweils auf einer 4-Punkte-Likert-Skala beantwortet (0 = ohne Schwierigkeiten, 1 = mit einigen Schwierigkeiten, 2 = mit vielen Schwierigkeiten, 3 = unfähig zur Durchführung). Über die Mittelwerte der einzelnen Domänen wird der Functional Disability Index berechnet, der die Werte 0 bis 3 annehmen kann, wobei ein höherer Wert einer stärkeren körperlichen Einschränkung entspricht [34-36].

Der pU zieht den Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des HAQ-DI ≥ 0,22 Punkte heran. Er legt Quellen vor, aus denen die Validität der Verbesserung des HAQ-DI um ≥ 0,22 Punkte für eine klinisch relevante Verbesserung des körperlichen

Funktionsstatus hervorgeht [37-39]. Zudem war das Responsekriterium in den Studien SELECT COMPARE und SELECT CHOICE jeweils prädefiniert. Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des HAQ-DI ≥ 0,22 Punkte wird für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

- druckschmerzhafte und geschwollene Gelenke: eingeschlossen

In den Studien SELECT COMPARE und SELECT CHOICE wurden 68 Gelenke auf Druckschmerzhaftigkeit und 66 Gelenke auf Schwellung untersucht.

Der pU legt Auswertungen vor, die auf dem Responsekriterium basieren, dass sich maximal 1 Gelenk als druckschmerzhaft bzw. geschwollen erweist. Die Auswertungen des Responsekriteriums basieren dabei auf der Untersuchung von 28 Gelenken. Der pU begründet dies damit, dass das Responsekriterium in Anlehnung an die boolesche Definition herangezogen würde und einer nahezu vollständigen Symptomfreiheit der Gelenke entspreche. Gemäß Studienprotokoll war abweichend vom Responsekriterium in beiden Studien die Auswertung der Änderung in der Anzahl der jeweils betroffenen Gelenke als Komponente der ACR-Kriterien a priori geplant. Diese Auswertung stellt der pU im Anhang von Modul 4 A ergänzend dar.

Eine geringe Anzahl an betroffenen Gelenken wird in der vorliegenden Nutzenbewertung bereits über die Erhebung der klinischen Remission berücksichtigt. Abweichend vom pU wird für die vorliegende Nutzenbewertung daher die Änderung in der Anzahl der druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenke herangezogen. Dabei wird eine Berücksichtigung von jeweils 28 Gelenken in der Auswertung als ausreichend angesehen.

- Morgensteifigkeit (Schwere [NRS], Dauer): eingeschlossen

Die Morgensteifigkeit beschreibt eine Einschränkung der Beweglichkeit der Gelenke, die direkt nach dem Aufwachen von den Patientinnen und Patienten wahrgenommen wird. In den Studien SELECT COMPARE und SELECT CHOICE wurde die Schwere der Morgensteifigkeit auf einer Skala (NRS) von 0 (keine Morgensteifigkeit) bis 10 (schwerste vorstellbare Morgensteifigkeit) innerhalb der letzten 7 Tage von den Patientinnen und Patienten selbst erfasst. Zudem wurde die Dauer bis zur maximal möglichen Beweglichkeit abgefragt. Der pU legt zur Schwere sowie zur Dauer der Morgensteifigkeit jeweils Auswertungen zur mittleren Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn vor. Dieses Vorgehen ist angemessen. Die Auswertungen werden in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

- Fatigue (FACIT-Fatigue): eingeschlossen

Die FACIT-Fatigue-Skala ist ein validiertes Selbsterhebungsinstrument, das zur Messung der Fatigue bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Erkrankung entwickelt wurde [20]. Das Instrument besteht aus 13 Items, die die Intensität der Fatigue sowie die Schwäche und Schwierigkeit zur Ausübung alltäglicher Aktivitäten aufgrund von Fatigue innerhalb der letzten

7 Tage abfragen. Die Items werden auf einer numerischen 5-Punkte-Skala beantwortet (0 = überhaupt nicht; 4 = sehr viel).

Der pU zieht für beide Studien nicht a priori geplante Auswertungen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 4 Punkte heran. Das Responsekriterium 4 Punkte wird allerdings auf Basis der vom pU vorgelegten Quellen [20] als hinreichend valide angesehen und die Auswertungen werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

- Schmerz (VAS): eingeschlossen

In den Studien SELECT COMPARE und SELECT CHOICE wurde Schmerz mittels einer VAS (0 bis 100 mm) erhoben. Patientinnen und Patienten wurden gebeten, die empfundene Schmerzintensität innerhalb der letzten Woche zu beurteilen, wobei ein Wert von 0 mm „keine Schmerzen“ und ein Wert von 100 mm „stärkste vorstellbare Schmerzen“ bedeutet.

Der pU zieht für beide Studien Auswertungen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des Schmerzes (VAS) um ≥ 11,9 mm für seine Bewertung heran. Er begründet dies damit, dass eine Verbesserung von 11,9 mm eine klinisch relevante Schwelle beschreibe, die in der Indikation rheumatoide Arthritis von Pope et al. 2009 validiert worden wäre [40]. Präspezifizierte Auswertungen zur mittleren Veränderung des Schmerzes (VAS) stellt der pU in Anhang 4-G zu Modul 4 A ergänzend dar.

Die Einschätzung des pU zur Validität des Responsekriteriums einer Verbesserung um ≥ 11,9 mm wird nicht geteilt. Bei der vom pU herangezogenen Publikation Pope 2009 handelt es sich um eine von mehreren in der Dossierbewertung von Baricitinib bei rheumatoider Arthritis [41] bewerteten Publikationen, die eine große Spanne in den berechneten Responsekriterien zwischen 4 und 20 mm zeigten. Damit ändert sich die Situation durch die Vorlage der Publikation Pope 2009 für die vorliegende Nutzenbewertung nicht. Darüber hinaus war die Auswertung zum Responsekriterium 11,9 mm in den Studien SELECT COMPARE und SELECT CHOICE nicht präspezifiziert. Abweichend vom pU werden für die vorliegende Nutzenbewertung Auswertungen zur mittleren Veränderung des Schmerzes (VAS), die der pU in Anhang 4-G von Modul 4 A ergänzend darstellt, herangezogen.

- patientenberichtete Einschätzung der Krankheitsaktivität (VAS): eingeschlossen

In den Studien SELECT COMPARE und SELECT CHOICE wurde die patientenberichtete Einschätzung der Krankheitsaktivität mittels einer VAS (0 bis 100 mm) erhoben. Patientinnen und Patienten wurden gebeten, die Schwere ihrer Symptome innerhalb der letzten 24 Stunden einzuschätzen, wobei ein Wert von 0 mm „keine Symptome“ und ein Wert von 100 mm „stärkste vorstellbare Symptome“ bedeutet.

Der pU legt Auswertungen zur mittleren Veränderung der patientenberichteten Einschätzung der Krankheitsaktivität (VAS) im Vergleich zu Studienbeginn vor und zieht diese für seine Bewertung des Zusatznutzens heran. Dieses Vorgehen ist angemessen.

- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): eingeschlossen

Der Gesundheitszustand wurde in den Studien SELECT COMPARE und SELECT CHOICE über die EQ-5D VAS erhoben [42]. Die Erhebung erfolgt anhand einer Skala von 0 bis 100, auf welcher die Patientinnen und Patienten die Frage zu ihrem aktuellen Gesundheitszustand beantworten. Dabei stehen 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand. Die Erfassung des Gesundheitszustands mittels einer VAS wird als patientenrelevant angesehen.

Der pU legt für beide Studien Auswertungen zur mittleren Veränderung der EQ-5D VAS im Vergleich zu Studienbeginn vor und zieht diese für seine Bewertung des Zusatznutzens heran. Dieses Vorgehen ist angemessen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- SF-36v2: eingeschlossen

Der SF-36 ist ein generischer, validierter Fragebogen zur Selbstbeurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch Patientinnen und Patienten. Der Fragebogen beinhaltet 36 Items, wobei nur 35 zur Berechnung der Scores des SF-36 verwendet werden [43]. Der Fragebogen deckt die folgenden 8 Domänen ab: körperliche Funktionsfähigkeit (10 Items), körperliche Rollenfunktion (4 Items), körperlicher Schmerz (2 Items), allgemeine Gesundheitswahrnehmung (5 Items), Vitalität (4 Items), soziale Funktionsfähigkeit (2 Items), emotionale Rollenfunktion (3 Items) und psychisches Wohlbefinden (5 Items). Es wird für jede der 8 Domänen ein einzelner Score gebildet. Zusätzlich werden die 8 Domänen in einen Score zur körperlichen Komponente (körperlicher Summenscore, Physical Component Summary [PCS]) und einen Score zur psychischen Komponente (psychischer Summenscore, Mental Component Summary [MCS]) zusammengefasst. Der PCS und MCS werden anhand der amerikanischen Allgemeinbevölkerung basierend auf einem Mittelwert von 50 und einer Standardabweichung von 10 normiert [43]. Höhere Werte bedeuten eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität. In den Studien SELECT COMPARE und SELECT CHOICE wurde die Standardversion des Fragebogens, die den Zeitraum der letzten 4 Wochen abfragt, eingesetzt.

Der pU legt für PCS und MCS jeweils Auswertungen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 5 Punkte vor, die in den Studien nicht präspezifiziert waren, und zieht diese für seine Bewertung des Zusatznutzens heran. Zusätzlich stellt der pU in Anhang 4-G von Modul 4 A ergänzend Auswertungen zur mittleren Veränderung von PCS und MCS sowie Auswertungen zur mittleren Veränderung der 8 einzelnen Domänen dar.

Das Responsekriterium 5 Punkte wird auf Basis der vom pU vorgelegten Quelle Kosinski 2000 [39] als hinreichend valide angesehen und die Auswertungen werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Der Zusatznutzen wird auf Basis dieser Auswertungen zu PCS und MCS abgeleitet. Für die 8 einzelnen Domänen des SF-36v2 sind ausschließlich Auswertungen zur mittleren Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn verfügbar. Auf eine

ergänzende Darstellung dieser Auswertungen zur mittleren Veränderung wird in der vorliegenden Nutzenbewertung verzichtet. Ohnehin zeigen sich in den einzelnen Domänen auf Basis dieser Auswertungen keine statistisch signifikanten und relevanten Gruppenunterschiede für die eingeschlossenen Studien.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UEs: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UEs wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UEs wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

- SUEs: eingeschlossen
- Abbruch wegen UEs: eingeschlossen
- UEs nach Schweregrad (≤ 2; ≥ 3): nicht eingeschlossen

In den Studien SELECT COMPARE und SELECT CHOICE wurden UEs nach Schweregrad entsprechend den Kriterien der Rheumatology Common Toxicity Criteria v2.0 [44] erfasst, die laut pU spezifisch für die Indikation rheumatoide Arthritis entwickelt wurden. Der pU legt Auswertungen für UEs vor, die anhand dieser Kriterien als nicht schwere UEs (UEs mit Schweregrad 1 [mild] oder 2 [moderat]) oder als schwere UEs (UEs mit Schweregrad 3 [schwer] oder 4 [lebensbedrohlich]) eingestuft wurden.

Abweichend vom pU werden in der vorliegenden Nutzenbewertung UEs nach Schweregrad nicht herangezogen. Für nicht schwere UEs (UEs mit Schweregrad ≤ 2) ist dies darin begründet, dass in der Operationalisierung auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht per se patientenrelevant sind. Eine Erhebung von schweren UEs (UEs mit Schweregrad ≥ 3) ist grundsätzlich wünschenswert, allerdings bleibt unklar, ob die vom pU vorgelegte Einteilung schwere UEs in der Indikation rheumatoide Arthritis adäquat abbildet. Die vom pU vorgelegte Einteilung auf Basis der Rheumatology Common Toxicity Criteria v2.0 stammt aus dem Jahr 2007 und wurde seitdem nicht überarbeitet. Die Einteilung erscheint zudem lückenhaft, was Ereignisse betrifft, die in der Indikation von besonderer Bedeutung sind, wie beispielsweise Infektionen. Eine Publikation aus dem Jahr 2019 [45] deutet ebenfalls darauf hin, dass die Kriterien der Rheumatology Common Toxicity Criteria v2.0 für die Indikation relevante Ereignisse nur unzureichend abdecken. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die Operationalisierung daher nicht herangezogen. In den eingeschlossenen Studien wurden zudem ohnehin nur wenige schwere UEs (UEs mit Schweregrad ≥ 3) anhand dieser Einteilung beobachtet, und es zeigen sich zu den für die Nutzenbewertung relevanten Auswertungszeitpunkten für die beiden Studien jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

- spezifische UEs: teilweise eingeschlossen

Spezifische UEs für die Nutzenbewertung werden zum einen anhand der in den relevanten Studien aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den

Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Zum anderen können auch spezifische UEs ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Auf Basis dieser Methodik werden folgende spezifischen UEs ausgewählt:

- Infektionen
- schwerwiegende Infektionen

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden diese Endpunkte über den Anteil an Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 UE (Infektionen) bzw. mindestens 1 SUE (schwerwiegende Infektionen) in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ des Medizinischen Wörterbuchs für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) (Studie SELECT COMPARE: Version 19.1, Studie SELECT CHOICE: Version 22.0) operationalisiert.

Der pU legt im Dossier Auswertungen zu weiteren spezifischen UEs vor, die gemäß Studienprotokoll als UEs von speziellem Interesse prädefiniert waren, darunter beispielsweise Malignitäten, hämatologische Parameter, gastrointestinale Perforationen und Infektionen. Die Ereignisse waren dabei entweder über einzelne bevorzugte Begriffe (Preferred Terms [PTs]) aus MedDRA, benutzerdefinierte Abfragen des MedDRA (Custom MedDRA Queries [CMQs]) oder standardisierte Abfragen des MedDRA (Standardised MedDRA Queries [SMQs]) operationalisiert. Im Rahmen dieser weiteren spezifischen UEs legt der pU auch Auswertungen zu schweren Infektionen, opportunistischen Infektionen sowie weiteren einzelnen Infektionen wie beispielsweise Herpes Zoster vor, die auf Basis von CMQs operationalisiert wurden. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden diese Operationalisierungen nicht herangezogen, da der pU keine Informationen zu den eingehenden PTs vorlegt. Weitere spezifische UEs neben Infektionen wurden für die vorliegende Nutzenbewertung über die oben beschriebene Methodik nicht ausgewählt.

2.7.4.3.3 Studienergebnisse

Zu den Studienergebnissen gibt es keine über die Darstellung und Interpretation der Daten in den Abschnitten 2.4.2 und 2.5.2 hinausgehenden Anmerkungen.

2.7.4.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Methodik

Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal, eingesetzt wurde. Diese wurde hinreichend genau beschrieben und begründet. Die Methodik ist sachgerecht.

Subgruppenmerkmale

Für die Studien SELECT COMPARE und SELECT CHOICE untersucht der pU in Modul 4 A folgende Subgruppenmerkmale, die für die vorliegende Nutzenbewertung als relevant erachtet werden:

- Alter (< 40 Jahre, ≥ 40 bis < 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich, männlich)
- geografische Region (Nordamerika, Süd- / Zentralamerika, Osteuropa, Westeuropa, Asien, andere)
- Krankheitsaktivität zu Studienbeginn basierend auf dem DAS 28 (CRP) (DAS 28 [CRP] ≤ 5,1 [keine hohe Aktivität], DAS 28 [CRP] > 5,1 [hohe Aktivität])

Alle berücksichtigten Subgruppenmerkmale waren a priori geplant.

Zusätzlich wird für Fragestellung 3 (erwachsene Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs) folgendes Subgruppenmerkmal als relevant erachtet:

- Vorbehandlung mit bDMARD (Versagen auf 1 oder 2 bDMARDs mit demselben Wirkmechanismus, Versagen auf unterschiedliche Wirkmechanismen oder ≥ 3 bDMARDs mit demselben Wirkmechanismus)

Dieses präspezifizierte Merkmal war in der Studie SELECT CHOICE auch Stratifizierungsfaktor. Der pU legt für die relevante Teilpopulation zu diesem Merkmal allerdings keine Auswertungen vor.

Für die Studie SELECT CHOICE liefert der pU für das Merkmal Region aufgrund von geringen Patientenzahlen keine separaten Auswertungen für die Region Asien und andere Regionen, sondern ausschließlich gemeinsame Auswertungen dieser beiden Kategorien. Dieses Vorgehen ist sachgerecht.

2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Upadacitinib herangezogen.

2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Upadacitinib herangezogen.

2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Upadacitinib herangezogen.

2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A)

2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU beschreibt, dass von den 3 formulierten Fragestellungen für Fragestellung 2 und Fragestellung 3 jeweils 1 relevante Studie vorliegt. Die vorliegenden RCTs SELECT COMPARE (Fragestellung 2) und SELECT CHOICE (Fragestellung 3) ordnet der pU jeweils der Evidenzstufe 1b zu. Zu Fragestellung 1 liegen keine Daten vor.

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial stuft der pU für beide Studien als niedrig ein.

Für die Studie SELECT COMPARE bewertet der pU das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für den Endpunkt klinische Remission als niedrig. Für alle weiteren Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität bewertet der pU das Verzerrungspotenzial aufgrund des nicht nur geringfügigen Anteils an Patientinnen und Patienten mit Therapiewechsel als hoch. Der Behandlungswechsel aufgrund mangelnder Wirksamkeit wurde aus Sicht des pU berücksichtigt, indem Patientinnen und Patienten nach Behandlungswechsel bei Responderanalysen als Non-Responder gewertet wurden bzw. bei metrischen Auswertungen der letzte Wert vor Behandlungswechsel fortgeschrieben wurde. Da laut pU die Verwendung einer Ersetzungsstrategie Unsicherheit birgt, hat er Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Endpunktspezifisch gibt der pU an, die Aussagesicherheit der Ergebnisse nicht herabzustufen, wenn sowohl die Ergebnisse der primären Analyse als auch die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse statistisch signifikant sind. In diesem Fall beansprucht der pU für die von ihm als patientenrelevant betrachteten Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Aussagesicherheit einen Hinweis. Bei einem nicht statistisch signifikanten Ergebnis der Sensitivitätsanalyse leitet der pU einen Anhaltspunkt ab. Zur Beurteilung der Verträglichkeit verwendet der pU für die Studie SELECT COMPARE Ereigniszeitanalysen, wobei die Patientinnen und Patienten nach dem Wechsel auf eine Rescue-Therapie bzw. zum Auswertungszeitpunkt zensiert wurden. Aufgrund des nicht nur geringfügigen Anteils zensierter Werte bewertet der pU das Verzerrungspotenzial für UEs für die Studie SELECT COMPARE als hoch. Für die Beurteilung der Verträglichkeit beansprucht der pU einen Anhaltspunkt.

Für die Studie SELECT CHOICE bewertet der pU das Verzerrungspotenzial für alle von ihm als patientenrelevant betrachteten Endpunkte als niedrig und beansprucht daher für die Aussagesicherheit einen Hinweis.

Die Einschätzung des pU zum endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial der Studien ist sachgerecht. Hinsichtlich des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials und der zu berücksichtigenden patientenrelevanten Endpunkte ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU (siehe hierzu die Abschnitte 2.7.4.2 und 2.7.4.3.2).

2.7.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Fragestellung 1 (erwachsene Patientinnen und Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren und mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit 1 csDMARD)

Für erwachsene Patientinnen und Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren und mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit 1 csDMARD (Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung) legt der pU keine Daten vor und beansprucht keinen Zusatznutzen. Dieses Vorgehen ist sachgerecht.

Fragestellung 2 (erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist)

Für erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist (Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung) leitet der pU einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Upadacitinib im Vergleich mit Adalimumab ab. Die Ableitung des Zusatznutzens stützt der pU für diese Patientinnen und Patienten darauf, dass sich aus seiner Sicht zahlreiche positive Effekte für eine Upadacitinib-Therapie aus den Wirksamkeitsendpunkten klinische Remission und niedrige Krankheitsaktivität ergeben. Aus Sicht des pU ergibt sich für diese Endpunkte unabhängig vom Erhebungsinstrument jeweils ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Weiterhin zeigen sich aus Sicht des pU positive Effekte in der Verbesserung des körperlichen Funktionsstatus (erhoben über den HAQ-DI), der Gelenksymptome, der Fatigue (erhoben über den FACIT-Fatigue), der Schmerzreduktion (erhoben über eine VAS) sowie der Verbesserung der physischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF36v2). Gleichzeitig zeigen sich aus Sicht des pU bei den UEs jeglichen Schweregrads vereinzelt negative Effekte auf PT-Ebene (Infektionen der oberen Atemwege, Gastroenteritis) und positive Effekte auf SOC-Ebene (Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Erkrankungen der Haut

und des Unterhautgewebes). Diese Effekte berücksichtigt der pU in der Ableitung des Zusatznutzens nicht, da daraus weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Upadacitinib für die Kategorie Verträglichkeit festgestellt werden könne.

In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU zur Relevanz der Endpunkte, deren Operationalisierungen bzw. Analysearten sowie dem herangezogenen Auswertungszeitpunkt zu UE-Endpunkten (siehe Abschnitte 2.4.1.2 und 2.7.4.1, 2.7.4.3.2).

Eine detaillierte Beschreibung des Zusatznutzens von Upadacitinib + MTX im Vergleich mit Adalimumab + MTX bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, ist in Abschnitt 2.4.3 dargestellt. Für Upadacitinib in der Monotherapie legt der pU für Fragestellung 2 keine Daten vor, ein Zusatznutzen ist daher für die Monotherapie nicht belegt.

Fragestellung 3 (erwachsene Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs)

Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs (Fragestellung 3 der vorliegenden Nutzenbewertung) leitet der pU einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Upadacitinib im Vergleich mit Abatacept ab. Die Ableitung des Zusatznutzens stützt der pU für diese Patientinnen und Patienten auf aus seiner Sicht vorliegende positive Effekte für eine Upadacitinib-Therapie aus den Wirksamkeitsendpunkten klinische Remission, niedrige Krankheitsaktivität, Gelenksymptomen und allgemeiner Gesundheitszustand. Für die Endpunkte klinische Remission und niedrige Krankheitsaktivität betrachtet der pU dabei die Operationalisierungen über den CDAI, SDAI und die boolesche Definition (nur klinische Remission) in der Gesamtschau. Zudem betrachtet er für die Bewertung der Ergebnisse zum Endpunkt mittels CDAI erhobene klinische Remission neben der gesamten relevanten Teilpopulation der Studie SELECT CHOICE auch die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie nach Inkrafttreten von Protokoll-Amendment 4 (siehe Abschnitt 2.5.1.2) sowie Ergebnisse für den Teil der Studienpopulation, der nicht der relevanten Teilpopulation entspricht. Auf Basis dieses Vorgehens schlussfolgert der pU, dass das Signifikanzniveau auf 15 % erhöht werden könne, und sich daraus ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt für die klinische Remission, operationalisiert über den CDAI, ergebe. Gleichzeitig beobachtet der pU vereinzelt negative Effekte auf PT-Ebene (Gastroenteritis) und SOC-Ebene (Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Untersuchungen) bei den häufigen UEs jeglichen Schweregrads. Diese Effekte berücksichtigt der pU in der Ableitung des Zusatznutzens nicht, da sie aus seiner Sicht entweder nicht schwer / nicht schwerwiegend oder nicht patientenrelevant sind. Es könne daraus weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Upadacitinib für die Kategorie Verträglichkeit festgestellt werden. Eine fazitrelevante Effektmodifikation tritt aus Sicht des pU nicht auf.

In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU zur Relevanz der Endpunkte, deren Operationalisierungen bzw. Analysearten sowie dem Anteil der Patientinnen und Patienten, der in die Bewertung des Zusatznutzens eingeht (siehe Abschnitte 2.5.1.2 und 2.7.4.3.2).

Eine detaillierte Beschreibung des Zusatznutzens von Upadacitinib + MTX im Vergleich mit Abatacept + MTX bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, ist in Abschnitt 2.5.3 dargestellt. Für Upadacitinib in der Monotherapie legt der pU für Fragestellung 3 keine Daten vor, ein Zusatznutzen ist daher für die Monotherapie nicht belegt.

2.7.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)

2.7.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Upadacitinib eingesetzt.

2.7.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Upadacitinib herangezogen.

2.7.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte werden in Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Bewertung kommentiert.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung der rheumatoiden Arthritis nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation von Upadacitinib [13]. Demnach wird Upadacitinib als Monotherapie oder in Kombination mit MTX angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die auf 1 oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Aus der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich für die Zielpopulation 3 Fragestellungen:

- erwachsene Patientinnen und Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren[1] und mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit 1 csDMARD, (inklusive MTX) (Fragestellung 1)
- erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist (Fragestellung 2)
- erwachsene Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs (Fragestellung 3)

Fragestellung 2 umfasst gemäß der Bestimmung des G-BA sowohl Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 csDMARD ansprachen oder diese nicht vertragen haben, als auch Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren csDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert, dass für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf csDMARDs und / oder bDMARDs ansprechen, ein hoher Bedarf an weiteren Therapieoptionen besteht. Durch die Entwicklung krankheitsmodifizierender Arzneimittel und moderner Behandlungsalgorithmen lassen sich demnach

[1] ungünstige Prognosefaktoren: Nachweis von Autoantikörpern (z. B. Rheumafaktoren, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid Antigene), hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS bzw. DAS28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z. B. C-reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate), frühes Auftreten von Gelenkerosionen.

streng formulierte Therapieziele erreichen. Die Wichtigkeit dieser Veränderungen begründet er mit dem Vorliegen der neusten S2e-Leitlinie zur Therapie der rheumatoiden Arthritis aus dem Jahr 2018 [15].

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU leitet die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in mehreren Schritten ab. Im Anschluss überträgt er diese auf die einzelnen Fragestellungen 1 bis 3.

Schritt 1: erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis

Als Ausgangswert für seine Berechnungen ermittelt der pU die Anzahl der erwachsenen Gesamtbevölkerung in Deutschland. Ausgehend von einer Gesamtbevölkerung von 83 073 100 Personen (Stand 30.06.2019) [46] entnimmt der pU einen Anteil von 83,6 % Erwachsenen aus den Daten des statistischen Bundesamtes von 2018 [47]. Auf diese Anzahl von 69 449 112 Erwachsenen überträgt er die Prävalenz der rheumatoiden Arthritis, die er aus der Literatur mit 0,5 bis 1,2 % ableitet [48,49]. Die Untergrenze basiert auf Angaben des Robert Koch-Instituts aus dem Jahr 2015 [49], die Obergrenze entnimmt er dem Versorgungsatlas des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland aus dem Jahr 2014 [48]. Es ergibt sich somit eine Prävalenz von 347 246 bis 833 389 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis.

Der pU entnimmt einen Anteil von 62,1 % der Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis (Summe aus 50,8 % der Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer und 11,3 % mit schwerer rheumatoider Arthritis) aus der Kerndokumentation des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums aus dem Jahr 2019 (Datenstand 2017) [50]. In der Kerndokumentation sind Angaben zu 5970 Patientinnen und Patienten enthalten, die mit einer gesicherten Diagnose der rheumatoiden Arthritis untersucht werden. An dieser Kerndokumentation nehmen bundesweit rheumatologische Praxen und Zentren teil. Der pU ermittelt schließlich 215 640 bis 517 535 Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis.

Schritt 2: erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis, die mit mindestens 1 DMARD behandelt werden

Aus der Kerndokumentation [50] entnimmt der pU, dass 11,7 % der Patientengruppe mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis keine Basistherapie mit DMARDs erhalten. Er schließt daraus, dass 89,2 % der im vorangegangenen Schritt ermittelten Patientinnen und Patienten eine DMARD-Therapie erhalten. Laut pU entspricht dies einer Anzahl von 192 351 bis 461 641 Patientinnen und Patienten, die für eine DMARD-Therapie infrage kommen.

Schritt 3: erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis, die auf 1 oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Der pU ermittelt aus der Kerndokumentation einen Anteil von 61,2 %, die der 2. bzw. 3. Therapielinie zugeordnet werden. Hierbei vertritt er zum einen die Annahme, dass die Patientinnen und Patienten, die MTX als Monotherapie erhalten haben (36,5 % mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis), vorher therapienaiv waren und demnach der Erstlinientherapie zugehörig sind. Zum anderen berücksichtigt er therapienaive Patientinnen und Patienten, die andere csDMARDs als Monotherapie (ohne MTX) oder als Kombinationstherapie (inklusive MTX) in der Erstlinie erhalten haben. Dafür leitet der pU aus der S2e-Leitlinie ab, dass MTX als Standard der Erstlinientherapie gilt und erst bei unzureichendem Ansprechen von MTX, sequenziell auf andere csDMARD-Mono- als auch Kombinationstherapien zurückgegriffen werden kann [15]. Dies beziffert er mit 10,0 %. Diesen Anteil entnimmt er der multizentrischen, nicht interventionellen prospektiven Früharthritis-Kohortenstudie CAPEA [51]. Dies entspricht laut pU 2,3 % der Patientinnen und Patienten aus der GKV-Zielpopulation. Er summiert die 36,5 % und 2,3 % und bildet im Umkehrschluss einen Anteil von 61,2 %.

Es ergibt sich somit eine Zielpopulation von 117 719 bis 282 524 erwachsenen Patientinnen und Patienten, die auf 1 oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Ausgehend von dieser Zielpopulation berechnet der pU die Patientenzahlen der Fragestellungen 1 bis 3.

Fragestellung 1: erwachsene Patientinnen und Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren und mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit 1 csDMARD

Der pU ermittelt in mehreren Schritten eine Anzahl von 12 127 bis 33 722 Patientinnen und Patienten für die Fragestellung 1.

Teilschritt 1.1

Zunächst berechnet er aus der Kerndokumentation [50] einen Anteil von 36,9 %, die mit csDMARDs (Summe aus 20,6 % csDMARDs [ohne MTX] als Monotherapie und 16,3 % csDMARDs in Kombinationstherapie [mit MTX-Kombinationen]) behandelt werden an allen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis, die auf 1 oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Teilschritt 1.2

Analog zu Schritt 3 verwendet er zunächst einen Anteil von 10,0 % für diejenigen Patientinnen und Patienten, für die eine MTX-Erstlinientherapie nicht angesprochen hat. Zusätzlich führt er weitere 10,0 % an, die nicht leitlinienkonform weiterhin mit csDMARDs behandelt werden,

sodass im Umkehrschluss 80,0 % aller Verordnungen von csDMARDs (ohne MTX-Monotherapie) in der Zweitlinie erfolgen, die auf eine vorherige Behandlung mit 1 csDMARD unzureichend ansprachen.

Teilschritt 1.3

Im letzten Schritt zieht der pU aufgrund mangelnder Daten ausschließlich das Vorhandensein eines positiven Rheumafaktors heran. In der Kerndokumentation liegt dieser Anteil bei 60,3 % [50]. Aus der CAPEA-Studie entnimmt der pU einen Anteil von 54,0 %, die einen positiven Rheumafaktor aufgewiesen haben [51]. Laut pU liegt somit im Umkehrschluss der Anteil der Patientinnen und Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren bei 39,7 bis 46,0 %. Auf diesen letzten Schritt überträgt er einen GKV-Anteil von 87,9 % [52].

Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist

Der pU ermittelt durch Summierung von 3 Teilschritten eine Anzahl von 68 646 bis 169 368 Patientinnen und Patienten für die Fragestellung 2.

Teilschritt 2.1

Zu Beginn berechnet er die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 csDMARD unzureichend ansprachen und ungünstige Prognosefaktoren aufweisen. Diese Anteile entnimmt er analog zu Fragestellung 1 (36,9 % und 80,0 %), mit der Ausnahme, dass er den Anteil der Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren (54,0 bis 60,3 %) heranzieht. Hieraus ergeben sich 18 765 bis 50 291 Patientinnen und Patienten.

Teilschritt 2.2

Der pU ermittelt den Anteil der Patientinnen und Patienten, die erstmalig mit bDMARDs behandelt werden. Aus der Kerndokumentation [50] entnimmt der pU, dass 66,7 % ein bDMARD erhalten haben. Des Weiteren schließt er Patientinnen und Patienten aus, die das bDMARD wechseln und für die somit keine erstmalige bDMARD-Therapie angezeigt ist. Der pU setzt für diese Patientengruppe einen Anteil von 30,0 % an und verweist auf Angaben aus der Literatur [53,54]. Somit schätzt der pU im Umkehrschluss, dass 70,0 % der bDMARD-Behandlungen bDMARD-naive Patientinnen und Patienten sind. Daraus ergibt sich, dass 46,7 % der Zielpopulation erstmalig mit 1 bDMARD behandelt werden. Es ergeben sich 54 975 bis 131 939 Patientinnen und Patienten.

Teilschritt 2.3

Zuletzt berücksichtigt der pU die Patientinnen und Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit mindestens 2 csDMARDs unzureichend ansprachen und weiterhin nicht leitlinienkonform mit csDMARDs behandelt werden. Hierbei nimmt er an, dass dies auf 10,0 % aller csDMARD-Behandelten (ohne MTX-Monotherapie) in der Zielpopulation zutrifft. Dies entspricht 3,7 % der csDMARD-Behandelten (ohne MTX-Monotherapie). Es ergeben sich

4356 bis 10 453 Patientinnen und Patienten. Auf die Summe dieser 3 Teilschritte wird im letzten Schritt ein GKV-Anteil von 87,9 % übertragen [52].

Fragestellung 3: erwachsene Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs

Der pU weist für die Fragestellung 3 eine Anzahl von 20 695 bis 49 668 Patientinnen und Patienten aus. Analog zu Teilschritt 2.2 entnimmt er aus der Kerndokumentation, dass 66,7 % der Patientinnen und Patienten 1 bDMARD erhalten haben [50]. Auf diesen Anteil überträgt er den in Fragestellung 2 erläuterten Anteil von 30,0 % der Patientengruppe mit Therapiewechsel [53,54]. Daraus ergeben sich laut pU insgesamt 20,0 % der Zielpopulation, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben. Auf diesen letzten Schritt überträgt er einen GKV-Anteil von 87,9 % [52].

Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Addiert man die Ergebnisse aus den Fragestellungen 1 bis 3 ergibt sich insgesamt eine Anzahl von 101 468 bis 252 758 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch weitestgehend nachvollziehbar. Folgende methodische Anmerkungen zu den Herleitungen des pU sind zu nennen:

Zu Schritt 1:

Der pU führt im Vergleich mit anderen Dossiers im Anwendungsgebiet eine höhere Obergrenze für die Prävalenz der rheumatoiden Arthritis an. Die Verwendung dieser höheren Obergrenze auf Basis von Steffen et al. (2017) [48] ist aufgrund der Aktualität und breiten Datenbasis nachvollziehbar und als plausibel anzusehen.

Der pU diskutiert verschiedene Aspekte der Kerndokumentation, wie z. B., dass keine Patientinnen und Patienten erfasst werden, die mit tsDMARDs behandelt werden, dass nur Patientinnen und Patienten aus rheumatologischen Praxen und Zentren eingeschlossen werden und es dadurch zu einer leichten Überschätzung der Schweregradverteilung kommen kann und dass Kinder unter 18 Jahre bei der Anteilsberechnung nicht herausgerechnet werden. Aus den daraus sich ergebenden gegenläufigen Effekten ergibt sich insgesamt Unsicherheit für die Anteilswerte aus dieser Quelle.

Zu Schritt 3:

Um den Anteil der Patientinnen und Patienten zu ermitteln, die auf 1 oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen haben, nutzt der pU die Gegenwahrscheinlichkeit von 2 Anteilswerten. Die 1. Annahme, dass alle Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis, die eine MTX-Monotherapie erhalten haben, therapienaiv sind und der

Erstlinientherapie zugeschrieben werden können, ist nachvollziehbar. Die 2. Annahme hingegen, dass csDMARD-Monotherapien (außer MTX) und csDMARD-Kombinationstherapien nur bei 10,0 % als Erstlinientherapie eingesetzt werden, ist mit Unsicherheit verbunden. Der pU bezieht sich hierbei auf die Frühkohortenstudie CAPEA [51]. Dieser Anteilswert gilt überwiegend für die Kombination mit MTX + Leflunomid. Zudem ist die Verwendung von Daten aus der CAPEA-Studie kritisch zu bewerten, da diese nur eingeschränkt repräsentativ ist. Dies liegt unter anderem an den nicht vollständig erfüllten Einschlusskriterien der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, als auch an der Anzahl der Patientinnen und Patienten, die die CAPEA-Studie nicht abgeschlossen haben, obwohl eine Indikation zur Behandlung bestand.

Zu Fragestellung 1:

Teilschritt 1.2

Die Annahme des pU, dass 80,0 % der Patientinnen und Patienten unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 csDMARD (ohne MTX-Monotherapie) ansprachen, ist mit Unsicherheit behaftet. Analog zu Rechenschritt 3, ist der vom pU verwendete Anteil von 10 % mit Unsicherheit behaftet. Zudem ist nicht nachvollziehbar, woher der pU den Anteil entnimmt, dass weitere 10,0 % nicht leitlinienkonform weiterhin mit csDMARDs behandelt werden.

Teilschritt 1.3

Die vom pU angesetzte Spanne für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren (Umkehrschluss ohne ungünstige Prognosefaktoren) beruht ausschließlich auf dem Anteil des positiven Rheumafaktors. Dadurch bleiben Patientinnen und Patienten, die weitere vom G-BA aufgeführte ungünstige Prognosefaktoren wie beispielsweise Gelenkerosionen oder Parameter der Akute-Phase-Reaktion erfüllen, unberücksichtigt. Die reine Fokussierung auf den Rheumafaktor ist als Prognosefaktor für die hier gewünschte Kategorisierung der Patientinnen und Patienten nicht als ausreichend einzuschätzen.

Zu Fragestellung 2:

Teilschritt 2.1

Analog zu Fragestellung 1 ist der Anteil der Patientinnen und Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 csDMARD unzureichend ansprachen und dabei ungünstige Prognosefaktoren aufweisen mit Unsicherheit behaftet. Dem liegen Unsicherheiten bezüglich der Anteilswerte, als auch die ausschließliche Betrachtung des Rheumafaktors zugrunde.

Teilschritt 2.2

Der pU zieht 2 Quellen heran und bestimmt daraus einen Anteil von 30,0 %, die eine begonnene Biologikatherapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen oder Unwirksamkeit wechseln [53,54]. In der Übersichtsarbeit von Rubbert-Roth und Finck aus dem Jahr 2009 [53] wird von einer Spanne von 20,0 bis 40,0 % berichtet, bei der die Behandlung mit TNF-α-Inhibitoren zu keiner Verbesserung der Erkrankung führte. In dem Review von Favalli et al. aus dem Jahr 2017 [54] wird von einem Anteil von 30,0 bis 40,0 % berichtet. Diese Anteile berufen sich

teilweise auf veraltete Daten und sind im Hinblick auf ihre Übertragbarkeit ebenso fraglich. Somit kann der Anteil der Therapiewechsler von 30,0 % mit Unsicherheit in beide Richtungen behaftet sein.

Teilschritt 2.3

Der pU liefert keine Quelle für die 10 %, die auf eine vorangegangene Behandlung mit mindestens 2 csDMARDs unzureichend ansprachen und damit nicht leitlinienkonform weiterhin mit csDMARDs behandelt werden (analog zu der Kritik zu Fragestellung 1).

Zu Fragestellung 3:

Analog zu Fragestellung 2 besteht Unsicherheit bezüglich der Annahme, dass mindestens 30,0 % aller Patientinnen und Patienten eine begonnene Biologikatherapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen oder Unwirksamkeit wechseln.

Abschließende Bewertung

Auf Grundlage der in der Dossierbewertung herangezogenen Literatur und der vom pU getroffenen Annahmen liegt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation insgesamt in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung. Im Abgleich mit vorherigen Dossiers im Anwendungsgebiet liegt die Obergrenze für die Prävalenz der rheumatoiden Arthritis zwar deutlich höher, jedoch ist dies unter Verwendung einer aktuelleren und breiteren Datenbasis nachvollziehbar.

Die Größenordnung der Zielpopulationen für die Fragestellungen 2 und 3 bleibt aufgrund einiger nicht nachvollziehbarer Anteilswerte und Annahmen unsicher.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht davon aus, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten in den nächsten 5 Jahren konstant bleibt und die Prävalenzspanne von 0,5 bis 1,2 % entsprechend unverändert fortgeschrieben werden kann.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 33 in Verbindung mit Tabelle 34.

In der Nutzenbewertung wurden für Fragestellung 2 und 3 Subgruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert (siehe Abschnitt 2.6). Dadurch werden zum einen die Patientinnen und Patienten der Fragestellung 2 und 3 nach Monotherapie und Kombinationstherapie mit MTX unterteilt. Zum anderen werden die Patientinnen und Patienten der Fragestellung 3 nach ihrer Krankheitsaktivität zu Studienbeginn unterteilt (Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität [DAS 28 [CRP] > 5,1] und Patientinnen und Patienten ohne hohe Krankheitsaktivität [DAS 28 [CRP] ≤ 5,1]). Zu Anteilen dieser Subgruppen an der Zielpopulation für die Fragestellung 2 und 3 liegen im Dossier keine Angaben vor.

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

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

Der G-BA hat folgende zweckmäßigen Vergleichstherapien für die einzelnen Fragestellungen festgelegt:

- für erwachsene Patientinnen und Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren und mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit 1 krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs [csDMARDs], inklusive MTX) (Fragestellung 1): alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie
- für erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit biologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist (Fragestellung 2): bDMARD oder tsDMARD (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit)
- für erwachsene Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs (Fragestellung 3): Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie

Im Folgenden werden die Angaben des pU zu den Kosten für folgende zweckmäßige Vergleichstherapien bewertet:

- Fragestellung 1: MTX, Hydroxychloroquinsulfat und Sulfasalazin (jeweils als Monotherapie), Leflunomid (als Mono- und Kombinationstherapie mit MTX)
- Fragestellung 2: Adalimumab, Baricitinib, Certolizumab-Pegol, Etanercept, Sarilumab, Tocilizumab, Tofacitinib (jeweils in Mono- und Kombinationstherapie), Abatacept und Golimumab (jeweils in Kombination mit MTX)
- Fragestellung 3: Adalimumab, Baricitinib, Certolizumab-Pegol, Etanercept, Sarilumab, Tocilizumab, Tofacitinib (jeweils in Mono- und Kombinationstherapie), Abatacept, Golimumab und Rituximab (jeweils in Kombination mit MTX)

Darüber hinaus stellt der pU für Fragestellung 1 die Kosten einer Kombination aus MTX, Hydroxychloroquinsulfat und Sulfasalazin dar.

Für die Behandlung mit MTX als zweckmäßige Vergleichstherapie werden ausschließlich die Kosten für die Darreichungsform der Tabletten berücksichtigt, da diese die wirtschaftlichste Darreichungsform darstellen.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [13,55-68]. Für alle Arzneimittel geht der pU von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist nachvollziehbar, da in der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist und daher rechnerisch 1 Jahr als Behandlungsdauer angenommen wird, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen überwiegend den Fachinformationen [13,55,56,58-68].

Der Verbrauch von Hydroxychloroquinsulfat ist gewichtsabhängig [57]. Dies berücksichtigt der pU nicht. Für Hydroxychloroquinsulfat sieht die Fachinformation zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis eine Erhaltungsdosis von einer Filmtablette 1 bis 2 mal täglich vor, was einer Dosierung von 200 bis 400 mg pro Tag entspricht [57]. Laut Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 liegt das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen bei 77 kg [69]. Unter Zugrundelegung dieses Gewichts ergibt sich ein Einnahmeschema von 2 Tabletten zu 200 mg täglich. Demnach ist die Untergrenze des Verbrauchs unterschätzt, während der Verbrauch für die Obergrenze plausibel ist.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Upadacitinib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.02.2020, der erstmaligen Listung, wieder.

Die Angaben zu den Kosten von Hydroxychloroquinsulfat, Adalimumab, Baricitinib, Certolizumab-Pegol, Sarilumab, Tocilizumab, Tofacitinib, Abatacept, Golimumab und Rituximab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.11.2019 wieder.

Für MTX, Leflunomid und Etanercept berücksichtigt der pU keinen Herstellerrabatt.

Für Sulfasalazin berücksichtigt der pU die Packungsgröße und Wirkstärke eines Präparats, welches nicht für die betrachtete Indikation zugelassen ist.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die Angaben des pU zu den Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen entsprechen weitestgehend den Angaben der Fachinformationen [13,55-68].

Der pU führt für MTX, Leflunomid, Leflunomid + MTX, MTX + Sulfasalazin + Hydroxychloroquin, Baricitinib, Baricitinib + MTX, Etanercept, Etanercept + MTX, Adalimumab, Adalimumab + MTX, Golimumab, Golimumab + MTX, Certolizumab-Pegol, Certolizumab-Pegol + MTX, Tocilizumab + MTX, Sarilumab + MTX, Tofacitinib, Tofacitinib + MTX, Abatacept, Abatacept + MTX und Rituximab + MTX Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen auf, die gemäß Fachinformationen [55,56,58,59,61-68] einmalig vor Behandlungsbeginn durchgeführt werden sollten, wie beispielsweise die Untersuchung auf das Vorliegen einer Hepatitis-B-Infektion.

Gemäß Fachinformation soll vor jeder Anwendung von Rituximab eine Prämedikation mit einem Analgetikum / Antipyretikum, einem Antihistaminikum und gegebenenfalls Methylprednisolon verabreicht werden [68]. Der pU berücksichtigt die Kosten dieser Prämedikation nicht.

Für Rituximab setzt der pU einen Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe an. Die Angaben sind plausibel.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten von Upadacitinib mit 15 846,60 € und von Upadacitinib + MTX mit 16 023,86 € bis 16 106,00 € pro Patientin bzw. Patient. Die Angaben entsprechen den Arzneimittelkosten und den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben zu den Kosten von Upadacitinib sind plausibel. Bei den Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von MTX wurde der Herstellerrabatt nicht berücksichtigt.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient für die zweckmäßigen Vergleichstherapien sind in Tabelle 35 dargestellt.

Die Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien beinhalten außer für Rituximab ausschließlich Arzneimittelkosten sowie Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Für Rituximab werden zusätzlich die Kosten der Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe abgebildet.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von MTX (Tablettenform), Baricitinib, Baricitinib + MTX, Tofacitinib sowie Tofacitinib + MTX liegen in einer plausiblen Größenordnung.

Die Arzneimittelkosten von Leflunomid, Leflunomid + MTX, MTX + Hydroxychloroquinsulfat + Sulfasalazin, Etanercept und Etanercept + MTX sind überschätzt, da der pU den Herstellerrabatt für Leflunomid, MTX und Etanercept vernachlässigt.

Für Hydroxychloroquin berücksichtigt der pU nicht, dass sich der Verbrauch nach dem Körpergewicht richtet. Die Angabe zur Obergrenze der Arzneimittelkosten von Hydroxychloroquinsulfat ist plausibel, die Untergrenze unterschätzt.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für die Monotherapien von Adalimumab, Certolizumab-Pegol, Sarilumab, Tocilizumab, als auch die Kosten dieser Kombinationen mit MTX in Tablettenform, sowie die Kosten der ausschließlichen Kombinationstherapie von MTX in Tablettenform mit Abatacept, Golimumab und Rituximab sind plausibel.

Für Sulfasalazin berücksichtigt der pU die Packungsgröße und Wirkstärke eines Präparats, welches nicht für die betrachtete Indikation zugelassen ist. Die Angaben des pU sind unterschätzt.

Die Angaben des pU zu den Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen entsprechen weitestgehend den Angaben der Fachinformationen [13,55-68].

Gemäß Fachinformation soll vor jeder Anwendung von Rituximab immer eine Prämedikation mit einem Analgetikum / Antipyretikum, einem Antihistaminikum und Methylprednisolon verabreicht werden [68]. Der pU berücksichtigt die damit verbundenen Kosten nicht, da die Dosierung der Prämedikation patientenindividuell unterschiedlich sei.

Die Angaben des pU zu den Kosten gemäß Hilfstaxe für Rituximab sind plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU beschreibt, dass ein konkreter Versorgungsanteil aufgrund des dynamischen Marktumfelds für die nächsten 5 Jahre schwer geschätzt werden kann. Dies begründet er durch die medizinische Weiterentwicklung im Bereich der rheumatoiden Arthritis und den damit zu erwartenden weiteren Zulassungen im Anwendungsgebiet.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Auf Grundlage der in der Dossierbewertung herangezogenen Literatur und der vom pU getroffenen Annahmen liegt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation insgesamt in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung.

Die Größenordnung der Zielpopulationen für die Fragestellungen 2 und 3 bleibt aufgrund einiger nicht nachvollziehbarer Anteilswerte und Annahmen unsicher.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Upadacitinib, sowie von Upadacitinib + MTX sind in der Größenordnung plausibel, obwohl er für MTX keinen Herstellerrabatt berücksichtigt. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar.

Die Angaben zu den Arzneimittelkosten von MTX (Tablettenform), Baricitinib, Baricitinib + MTX, Tofacitinib sowie Tofacitinib + MTX liegen in einer plausiblen Größenordnung. Die

Angabe zur Obergrenze der Arzneimittelkosten von Hydroxychloroquinsulfat ist plausibel, die Angabe zu der Untergrenze unterschätzt.

Die Arzneimittelkosten von Leflunomid, Leflunomid + MTX, MTX + Hydroxychloroquinsulfat + Sulfasalazin, Etanercept und Etanercept + MTX sind überschätzt, da der pU den Herstellerrabatt für Leflunomid, MTX und Etanercept vernachlässigt.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für die Monotherapien von Adalimumab, Certolizumab-Pegol, Sarilumab, Tocilizumab, als auch die Kosten dieser Kombinationen mit MTX in Tablettenform, sowie die Kosten der ausschließlichen Kombinationstherapie von MTX in Tablettenform mit Abatacept, Golimumab und Rituximab sind plausibel.

Für Sulfasalazin berücksichtigt der pU die Packungsgröße und Wirkstärke eines Präparats, welches nicht für die betrachtete Indikation zugelassen ist. Die Angaben des pU sind unterschätzt.

Die Angaben des pU zu den Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar.

Die Angaben des pU zu den Kosten gemäß Hilfstaxe für Rituximab sind plausibel.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Upadacitinib wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die auf 1 oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Upadacitinib kann als Monotherapie oder in Kombination mit MTX angewendet werden.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Tabelle 33 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 33: Upadacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Frage-stellung	**Indikation**	**Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis			
1	Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren[b] vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 csDMARD[c] (inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben	alternative csDMARDs[c], sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie	Zusatznutzen nicht belegt
2	Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist[d]	bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder **Adalimumab** oder Baricitinib oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit)	Kombination mit MTX: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
			Monotherapie: Zusatznutzen nicht belegt
3	Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben	Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (**Abatacept** oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie[e]	Kombination mit MTX: ▪ Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität (DAS 28 [CRP] > 5,1): ▫ Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ▪ Patientinnen und Patienten ohne hohe Krankheitsaktivität (DAS 28 [CRP] ≤ 5,1): ▫ Zusatznutzen nicht belegt
			Monotherapie: Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 33: Upadacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Frage-stellung	**Indikation**	**Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
b. ungünstige Prognosefaktoren: Nachweis von Autoantikörpern (z. B. Rheumafaktoren, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid-Antigene), hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS bzw. DAS-28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z. B. C-reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate), frühes Auftreten von Gelenkerosionen
c. In der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA werden csDMARDs als klassische DMARDs bezeichnet. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die Bezeichnung csDMARDs verwendet.
d. Hiervon sind sowohl Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD (inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben, als auch Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren csDMARDs (inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben, umfasst.
e. Je nach Vortherapie sollte ein Wechsel des Wirkprinzips erwogen werden.

bDMARD: biotechnologisch hergestelltes DMARD; csDMARD: konventionelles synthetisch hergestelltes DMARD; DAS: Disease Activity Score; DAS 28: DAS basierend auf 28 Gelenken;
DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss;
MTX: Methotrexat; pU: pharmazeutischer Unternehmer; tsDMARD: zielgerichtetes synthetisch hergestelltes DMARD

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

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

Tabelle 34: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	**Bezeichnung der Patientengruppe**	**Anzahl der Patientinnen und Patienten[a]**	**Kommentar**
Upadacitinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoiden Arthritis, die auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, davon:	101 468–252 339[b]	Auf Grundlage der in der Dossierbewertung herangezogenen Literatur und der vom pU getroffenen Annahmen liegt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation insgesamt in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung.
	Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren[c] vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 csDMARD (inklusive MTX) ansprachen oder nicht vertragen haben (Fragestellung 1)	12 127–33 722	Die Anzahl der Patientinnen und Patienten für die Fragestellung 1 liegen in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung.
	Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist (Fragestellung 2), davon:	68 646–169 368	Die Größenordnung der Zielpopulationen für die Fragestellungen 2 und 3 bleibt aufgrund einiger nicht nachvollziehbarer Anteilswerte und Annahmen unsicher. Der pU macht keine Angaben zu Patientenzahlen getrennt nach Mono- und Kombinationstherapie bzw. für DAS 28 [CRP] > 5,1 oder DAS 28 [CRP] ≤ 5,1.
	in der Kombinationstherapie mit MTX	keine Angabe	
	in der Monotherapie	keine Angabe	
	Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 3), davon:	20 695–49 668	
	in der Kombinationstherapie mit MTX	keine Angabe	
	a) Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (DAS 28 [CRP] > 5,1)	keine Angabe	
	b) Patientinnen und Patienten ohne hohe Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (DAS 28 [CRP] ≤ 5,1)	keine Angabe	
	in der Monotherapie	keine Angabe	
	a) Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (DAS 28 [CRP] > 5,1)	keine Angabe	
	b) Patientinnen und Patienten ohne hohe Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (DAS 28 [CRP] ≤ 5,1)	keine Angabe	

Tabelle 34: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten[a]	Kommentar
a. Angabe des pU b. eigene Berechnung auf Basis der Ergebnisse des pU c. ungünstige Prognosefaktoren: Nachweis von Autoantikörpern (z. B. Rheumafaktoren, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid-Antigene), hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS bzw. DAS-28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z. B. C-reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate), frühes Auftreten von Gelenkerosionen. bDMARD: biotechnologisch hergestelltes DMARD; csDMARD: konventionelles synthetisch hergestelltes DMARD; DAS: Disease Activity Score; DAS 28: DAS basierend auf 28 Gelenken; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MTX: Methotrexat; pU: pharmazeutischer Unternehmer; tsDMARD: zielgerichtetes synthetisch hergestelltes DMARD			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 35: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Patientengruppe**	**Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €[a]**	**Kommentar**
Upadacitinib	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoiden Arthritis, die auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	15 846,60	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Upadacitinib, sowie von Upadacitinib + MTX sind in der Größenordnung plausibel, obwohl er für MTX keinen Herstellerrabatt berücksichtigt. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar.
Upadacitinib + MTX		16 023,86–16 106,00	
zweckmäßige Vergleichstherapie			
MTX	Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren[b] vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 csDMARD (inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 1)	302,26–364,40	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten von MTX (Tablettenform), Baricitinib, Baricitinib + MTX, Tofacitinib sowie Tofacitinib + MTX liegen in einer plausiblen Größenordnung. Die Angabe zur Obergrenze der Arzneimittelkosten von Hydroxychloroquinsulfat ist plausibel, die Angabe zu der Untergrenze ist unterschätzt. Die Arzneimittelkosten von Leflunomid, Leflunomid + MTX, MTX + Hydroxychloroquinsulfat + Sulfasalazin, Etanercept und Etanercept + MTX sind überschätzt, da der pU für Leflunomid, MTX und Etanercept den Herstellerrabatt vernachlässigt. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für die Monotherapien von Adalimumab, Certolizumab-Pegol, Sarilumab, Tocilizumab, als auch die Kosten dieser Kombinationen mit MTX in Tablettenform, sowie die Kosten der ausschließlichen Kombinationstherapie von MTX in Tablettenform mit Abatacept, Golimumab und Rituximab sind plausibel.
Leflunomid		752,51–1195,65	
Leflunomid + MTX		1050,17–1575,46	
Hydroxychloroquinsulfat		161,02–263,81[c]	
Sulfasalazin		365,93–529,87	
MTX + Hydroxychloroquinsulfat + Sulfasalazin		792,26–1141,13	
Adalimumab	Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist (Fragestellung 2) und Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 3)	11 671,35	
Adalimumab + MTX		11 867,21[d]	
Baricitinib		15 087,06	
Baricitinib + MTX		15 264,32–15 346,46	
Certolizumab-Pegol		19 667,05	
Certolizumab-Pegol + MTX		19 862,91[d]	
Etanercept		18 532,19	
Etanercept + MTX		18 728,05[d]	
Sarilumab		17 307,21	

Tabelle 35: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Patientengruppe**	**Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €[a]**	**Kommentar**
Sarilumab + MTX		17 609,47[d]	Für Sulfasalazin berücksichtigt der pU die Packungsgröße und Wirkstärke eines Präparats, welches nicht für die betrachtete Indikation zugelassen ist. Die Angaben des pU sind unterschätzt. Die Angaben des pU zu den Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar. Die Angaben des pU zu den Kosten gemäß Hilfstaxe für Rituximab sind plausibel.
Tocilizumab		22 160,49	
Tocilizumab + MTX		22 461,15[d]	
Tofacitinib		14 034,44	
Tofacitinib + MTX		14 211,70–14 293,84	
Abatacept + MTX		19 035,85[d]	
Golimumab + MTX		21 087,99[d]	
Rituximab + MTX	Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 3)	7261,60[d,e]	

a. Angabe des pU. Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten und den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
b. ungünstige Prognosefaktoren: Nachweis von Autoantikörpern (z. B. Rheumafaktoren, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid-Antigene), hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS bzw. DAS-28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z. B. C-reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate), frühes Auftreten von Gelenkerosionen.
c. Der Verbrauch von Hydroxychloroquin richtet sich nach dem Körpergewicht. Daher wird ausschließlich die Obergrenze bewertet.
d. Die Angaben beziehen sich ausschließlich auf die Jahrestherapiekosten von MTX-Tabletten. Der pU hat darüber hinaus die Kosten von MTX-Fertigspritzen in Modul 3 A des Dossiers dargestellt.
e. Die Angaben beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.

bDMARD: biotechnologisch hergestelltes DMARD; csDMARD: konventionelles synthetisch hergestelltes DMARD; DAS: Disease Activity Score; DAS 28: DAS basierend auf 28 Gelenken; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MTX: Methotrexat; pU: pharmazeutischer Unternehmer; tsDMARD: zielgerichtetes synthetisch hergestelltes DMARD

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 der rheumatoiden Arthritis verfügt.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Upadacitinib beträgt 15 mg einmal täglich.

Die Behandlung sollte bei Patienten mit einer absoluten Lymphozytenzahl (absolute lymphocyte count, ALC) von weniger als 500 Zellen/mm^3, einer absoluten Neutrophilenzahl (absolute neutrophil count, ANC) von weniger als 1.000 Zellen/mm^3 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 1-20 beschriebenen Laborwertabweichungen entsprechend normalisiert sind.

Tabelle 1-20: Überwachung der Laborparameter

Laborparameter	Maßnahme	Überwachung
Absolute Neutrophilenzahl (ANC)	Die Behandlung sollte bei einer ANC von < 1.000 Zellen/mm³ 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/mm³ 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)

1. Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der FI genannten sonstigen Bestandteile.

2. Aktive Tuberkulose (TB) oder aktive schwerwiegende Infektionen (siehe Abschnitt 4.4 der FI).

3. Schwere Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.2 der FI).

4. 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 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:

1. bei Patienten mit chronischen oder wiederkehrenden Infektionen

2. bei Patienten mit Exposition gegenüber Tuberkulose

3. bei Patienten mit einer schweren oder opportunistischen Infektion in der Anamnese

4. bei Patienten, die in Gebieten mit endemischer Tuberkulose oder endemischen Mykosen gelebt oder solche Gebiete bereist haben, oder

5. 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 75 Jahren häufiger auftreten, sollte Upadacitinib bei dieser Patientenpopulation mit Vorsicht angewendet werden.

Tuberkulose

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

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

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

Virusreaktivierung

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

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

Impfung

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

Maligne Erkrankungen

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

Maligne Erkrankungen wurden in klinischen Studien mit Upadacitinib beobachtet. Eine Nutzen-Risiko-Abschätzung ist vor Therapiebeginn mit Upadacitinib bei Patienten mit bekannter maligner Erkrankung (außer erfolgreich behandeltem Nicht-Melanom-Hautkrebs [non-melanoma skin cancer, NMSC]) oder bei Patienten, die eine maligne Erkrankung entwickeln und bei denen die Weiterführung der Behandlung mit Upadacitinib in Erwägung gezogen wird, vorzunehmen.

Nicht-Melanom-Hautkrebs

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

Hämatologische Anomalien

In klinischen Studien wurde bei ≤ 1 % der Patienten eine ANC von < 1 x 10^9 Zellen/l, eine ALC von < 0,5 x 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 x 10^9 Zellen/l, eine ALC von < 0,5 x 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 Alanin-Aminotransferase (ALT)- oder Aspartat-Aminotransferase (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 maximalen Plasmakonzentration (C_{max}) von Upadacitinib um 70 % und der Fläche unter der Kurve (area under the curve, AUC) um 75 %. Upadacitinib ist bei Patienten unter Langzeitbehandlung mit starken CYP3A4-Inhibitoren mit Vorsicht anzuwenden. Bei langfristiger Anwendung sind Alternativen zu starken CYP3A4-Inhibitoren in Betracht zu ziehen.

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A4-Induktoren

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

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

Potenzielle Auswirkungen von Upadacitinib auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

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

Upadacitinib hat keine relevanten Auswirkungen auf die Plasmaexposition von 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 dosisäquivalent 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]. 09.08.2019 [Zugriff: 18.10.2019]. URL: http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf.

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

3. AbbVie Deutschland. A phase 3, randomized, double-blind study comparing upadacitinib (ABT-494) to placebo and to adalimumab in subjects with moderately to severely active rheumatoid arthritis who are on a stable background of methotrexate (MTX) and who have an inadequate response to MTX (MTX-IR): study M14-465; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2019.

4. AbbVie. A phase 3, randomized, double-blind study comparing upadacitinib (ABT-494) to placebo and to adalimumab in subjects with moderately to severely active rheumatoid arthritis who are on a stable background of methotrexate (MTX) and who have an inadequate response to MTX (MTX-IR): study M14-465; clinical study report (week 26) [unveröffentlicht]. 2018.

5. AbbVie. A phase 3, randomized, double-blind study comparing upadacitinib (ABT-494) to placebo and to adalimumab in subjects with moderately to severely active rheumatoid arthritis who are on a stable background of methotrexate (MTX) and who have an inadequate response to MTX (MTX-IR): study M14-465; clinical study report (week 72)[unveröffentlicht]. 2019.

6. AbbVie. A study comparing upadacitinib (ABT-494) to placebo and to adalimumab in adults with rheumatoid arthritis who are on a stable dose of methotrexate and who have an inadequate response to methotrexate (SELECT-COMPARE): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 10.01.2020 [Zugriff: 26.02.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02629159.

7. AbbVie. A study comparing upadacitinib (ABT-494) to placebo and to adalimumab in adults with rheumatoid arthritis who are on a stable dose of methotrexate and who have an inadequate response to methotrexate (SELECT-COMPARE): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 10.01.2020 [Zugriff: 26.02.2020]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02629159.

8. AbbVie Deutschland. A phase 3, randomized, double-blind study comparing upadacitinib (ABT-494) to placebo and to adalimumab in subjects with moderately to severely active rheumatoid arthritis who are on a stable background of methotrexate (MTX) and who have an inadequate response to mtx (MTX-IR) [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 26.02.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003333-95.

9. Fleischmann R, Pangan AL, Song IH, Mysler E, Bessette L, Peterfy C et al. Upadacitinib versus placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results of a phase III, double-blind, randomized controlled trial. Arthritis Rheumatol 2019; 71(11): 1788-1800.

10. Fleischmann RM, Genovese MC, Enejosa JV, Mysler E, Bessette L, Peterfy C et al. Safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis over 48 weeks with switch to alternate therapy in patients with insufficient response. Ann Rheum Dis 2019; 78(11): 1454-1462.

11. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis 2010; 69(9): 1580-1588.

12. AbbVie. Humira 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze; Humira 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen: Fachinformation [online]. 11.2019 [Zugriff: 22.01.2020]. URL: https://www.fachinfo.de/.

13. AbbVie Deutschland. Fachinformation RINVOQ 15 mg Retardtabletten (Upadacitinib); Stand: Dezember. 2019.

14. Smolen JS, Landewe RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. Ann Rheum Dis 22.01.2020 [Epub ahead of print].

15. Fiehn C, Holle J, Iking-Konert C, Leipe J, Weseloh C, Frerix M et al. S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten. Z Rheumatol 2018; 77(Suppl 2): 35-53.

16. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.

17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.

18. Marra CA, Woolcott JC, Kopec JA, Shojania K, Offer R, Brazier JE et al. A comparison of generic, indirect utility measures (the HUI2, HUI3, SF-6D, and the EQ-5D) and disease-specific instruments (the RAQoL and the HAQ) in rheumatoid arthritis. Soc Sci Med 2005; 60(7): 1571-1582.

19. Overman CL, Kool MB, Da Silva JA, Geenen R. The prevalence of severe fatigue in rheumatic diseases: an international study. Clin Rheumatol 2016; 35(2): 409-415.

20. Cella D, Yount S, Sorensen M, Chartash E, Sengupta N, Grober J. Validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale relative to other instrumentation in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2005; 32(5): 811-819.

21. AbbVie Deutschland. A phase 3, randomized, active-controlled, double blind study comparing upadacitinib (ABT-494) to abatacept in subjects with moderately to severely active rheumatoid arthritis with inadequate response or intolerance to biologic DMARDs (bDMARDs) on stable conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs (csDMARDs): study M15-925; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2019.

22. AbbVie. A phase 3, randomized, active-controlled, double blind study comparing upadacitinib (ABT-494) to abatacept in subjects with moderately to severely active rheumatoid arthritis with inadequate response or intolerance to biologic DMARDs (bDMARDs) on stable conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs (csDMARDs): study M15-925; clinical study report (period 1) [unveröffentlicht]. 2019.

23. AbbVie. A phase 3 study to compare upadacitinib to abatacept in subjects with rheumatoid arthritis on stable dose of conventional synthetic disease- modifying antirheumatic drugs (csdmards) who have an inadequate response or intolerance to biologic dmards (SELECT-CHOICE): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 10.02.2020 [Zugriff: 26.02.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03086343.

24. AbbVie Deutschland. A phase 3, randomized, active-controlled, double blind study comparing ABT-494 to abatacept in subjects with moderately to severely active rheumatoid arthritis with inadequate response or intolerance to biologic DMARDs (bDMARDs) on stable conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs (csDMARDs) [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 26.02.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000933-37.

25. Bristol-Myers Squibb. ORENCIA 250 mg Pulver: Fachinformation [online]. 12.2019 [Zugriff: 31.03.2020]. URL: https://www.fachinfo.de/.

26. Higgins JP, White IR, Wood AM. Imputation methods for missing outcome data in meta-analysis of clinical trials. Clin Trials 2008; 5(3): 225-239.

27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Treatment Switching in onkologischen Studien: Arbeitspapier; Auftrag GA14-04 [online]. 30.10.2018 [Zugriff: 10.12.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 678). URL: https://www.iqwig.de/download/GA14-04_Treatment-Switching-in-onkologischen-Studien_Arbeitspapier_V1-0.pdf.

28. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: the extent of population exposure to assess clinical safety for drugs intended for long-term treatment of non-life-threatening conditions; E1; current step 4 version [online]. 27.10.1994 [Zugriff: 12.03.2020]. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E1_Guideline.pdf.

29. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, Van Tuyl LH, Funovits J et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. Arthritis Rheum 2011; 63(3): 573-586.

30. Wells G, Becker JC, Teng J, Dougados M, Schiff M, Smolen J et al. Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. Ann Rheum Dis 2009; 68(6): 954-960.

31. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. Ann Rheum Dis 2014; 73(3): 492-509.

32. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe bei rheumatoider Arthritis: Abschlussbericht; Auftrag A16-70 [online]. 23.07.2019 [Zugriff: 30.10.2019]. URL: https://www.iqwig.de/download/A16-70_Biotechnologisch-hergestellte-Wirkstoffe-bei-rheumatoider-Arthritis_Abschlussbericht_V1-0.pdf.

33. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C et al. American College of Rheumatology: preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1995; 38(6): 727-735.

34. Maska L, Anderson J, Michaud K. Measures of functional status and quality of life in rheumatoid arthritis: Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ), Modified Health Assessment Questionnaire (MHAQ), Multidimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ), Health Assessment Questionnaire II (HAQ-II), Improved Health Assessment Questionnaire (Improved HAQ), and Rheumatoid Arthritis Quality of Life (RAQoL). Arthritis Care Res 2011; 63(Suppl 11): S4-S13.

35. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. Arthritis Rheum 1980; 23(2): 137-145.

36. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: dimensions and practical applications. Health Qual Life Outcomes 2003; 1: 20.

37. Wells GA, Tugwell P, Kraag GR, Baker PR, Groh J, Redelmeier DA. Minimum important difference between patients with rheumatoid arthritis: the patient's perspective. J Rheumatol 1993; 20(3): 557-560.

38. Redelmeier DA, Lorig K. Assessing the clinical importance of symptomatic improvements: an illustration in rheumatology. Arch Intern Med 1993; 153(11): 1337-1342.

39. Kosinski M, Zhao SZ, Dedhiya S, Osterhaus JT, Ware JE, Jr. Determining minimally important changes in generic and disease-specific health-related quality of life questionnaires in clinical trials of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2000; 43(7): 1478-1487.

40. Pope JE, Khanna D, Norrie D, Ouimet JM. The minimally important difference for the health assessment questionnaire in rheumatoid arthritis clinical practice is smaller than in randomized controlled trials. J Rheumatol 2009; 36(2): 254-259.

41. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Baricitinib (Rheumatoide Arthritis): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-14 [online]. 29.06.2017 [Zugriff: 05.07.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 521). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-14_Baricitinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.

42. EuroQoL Research Foundation. EQ-5D-3L user guide: basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument [online]. 12.2018 [Zugriff: 24.03.2010]. URL: https://euroqol.org/wp-content/uploads/2019/10/EQ-5D-3L-User-Guide_version-6.0.pdf.

43. Maruish ME (Ed). User's manual for the SF-36v2 Health Survey. Lincoln: QualityMetric; 2011.

44. Woodworth T, Furst DE, Alten R, Bingham CO 3rd, Yocum D, Sloan V et al. Standardizing assessment and reporting of adverse effects in rheumatology clinical trials II: the Rheumatology Common Toxicity Criteria v.2.0. J Rheumatol 2007; 34(6): 1401-1414.

45. Stach CM, Sloan VS, Woodworth TG, Kilgallen B, Furst DE. Rheumatology common toxicity criteria (RCTC): an update reflecting real-world use. Drug Saf 2019; 42(12): 1499-1506.

46. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand Stichtag: 30.06.2019 [online]. [Zugriff: 12.11.2019]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2019.html.

47. Statistisches Bundesamt. Anteil Erwachsener an der Bevölkerung [online]. [Zugriff: 12.11.2019]. URL: https://www-genesis.destatis.de/genesis//online/data?operation=table&code=12411-0005&levelindex=1&levelid=1573557437093.

48. Steffen A, Holstiege J, Goffrier B, Bätzing J. Epidemiologie der rheumatoiden Arthritis in Deutschland: eine Analyse anhand bundesweiter vertragsärztlicher Abrechnungsdaten; Versorgungsatlas-Bericht Nr. 17/08 [online]. 2017 [Zugriff: 21.03.2019]. URL: http://www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nach-datum-sortiert/?tab=6&uid=85.

49. Robert Koch Institut. Gesundheit in Deutschland [online]. 2015 [Zugriff: 21.03.2019]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesInDtld/gesundheit_in_deutschland_2015.pdf?__blob=publicationFile.

50. Deutsches Rheuma-Forschungszentrum, Albrecht K, Bischoff S, Callhoff J, Förster G, Thiele K et al. Auswertungen der Kerndokumentation für den Arbeitskreis korporativer Mitglieder der DGRh sowie firmenspezifische Analysen (2017). 2019.

51. Albrecht K, Callhoff J, Edelmann E, Schett G, Schneider M, Zink A. Klinische Remission bei rheumatoider Arthritis: Daten aus der Früharthritiskohortenstudie CAPEA. Z Rheumatol 2016; 75(1): 90-96.

52. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand: Monatswerte Januar-September 2019 [online]. [Zugriff: 12.11.2019]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_September_2019.pdf.

53. Rubbert-Roth A, Finckh A. Treatment options in patients with rheumatoid arthritis failing initial TNF inhibitor therapy: a critical review. Arthritis Res Ther 2009; 11(Suppl 1): S1.

54. Favalli EG, Raimondo MG, Becciolini A, Crotti C, Biggioggero M, Caporali R. The management of first-line biologic therapy failures in rheumatoid arthritis: current practice and future perspectives. Autoimmun Rev 2017; 16(12): 1185-1195.

55. Dohme. MS. Fachinformation Simponi 100 mg Injektionslösung Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze (Golimumab); Stand: April. 2019.

56. Sanofi-Aventis. Fachinformation Kevzara 150 mg/200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/Injektionslösung im Fertigpen (Sarilumab); Stand: August. 2017.

57. Sanofi-Aventis Deutschland. Fachinformation Quensyl 200 mg Filmtabletten (Hydroxychloroquinsulfat); Stand: April. 2019.

58. Sanofi-Aventis Deutschland. Fachinformation Arava 10 mg/20 mg/100 mg Filmtabletten (Leflunomid); Stand: April. 2018.

59. Roche Registration. Fachinformation RoActemra 162 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Tocilizumab); Stand: August. 2019.

60. Pfizer Pharma. Fachinformation Azulfidine RA 500 mg magensaftresistente Filmtabletten (Sulfasalazin); Stand: September. 2019.

61. Pfizer. Fachinformation Xeljanz 5 mg/10 mg Filmtabletten (Tofacitinib); Stand: Juni. 2019.

62. Medac. Fachinformation; medac - metex 7,5 mg/10 mg Tabletten Stand: Mai. 2019.

63. UCB Pharma. Fachinformation Cimzia 200 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Certolizumab); Stand: Juli. 2019.

64. Eli Lilly Nederland. Fachinformation Olumiant 2 mg/4 mg Filmtabletten (Baricitinib); Stand: November. 2019.

65. Bristol-Myers Squibb Pharma. Fachinformation Orencia 125 mg Injektionslösung im Fertigpen (Abatacept); Stand: April. 2019.

66. Biogen, Samsung Bioepis. Benepali 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Benepali 50 mg Injektionslösung im Fertigpen: Fachinformation [online]. 11.2019 [Zugriff: 24.03.2020]. URL: https://www.fachinfo.de/.

67. Biogen, Samsung Bioepis. Imraldi 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Imraldi 40 mg Injektionslösung im Fertigpen: Fachinformation [online]. 03.2019 [Zugriff: 27.02.2020]. URL: https://www.fachinfo.de/.

68. Mundipharma. Truxima 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 06.2019 [Zugriff: 27.02.2020]. URL: https://www.fachinfo.de/.

69. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 27.09.2019]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4

Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für SOCs und PTs gemäß MedDRA jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

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

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

A.1 – Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist

Tabelle 36: Häufige UEs[a] – RCT, direkter Vergleich Upadacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[b] **PT[b]**	**Upadacitinib + MTX** **N = 650**	**Adalimumab + MTX** **N = 327**
SELECT COMPARE (Woche 26)		
Gesamtrate UEs	417 (64,2)	197 (60,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	38 (5,8)	13 (4,0)
Leukopenie	13 (2,0)	2 (0,6)
Lymphopenie	11 (1,7)	2 (0,6)
Neutropenie	16 (2,5)	2 (0,6)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	11 (1,7)	3 (0,9)
Augenerkrankungen	10 (1,5)	4 (1,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	72 (11,1)	32 (9,8)
Diarrhoe	21 (3,2)	12 (3,7)
Uebelkeit	14 (2,2)	9 (2,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	31 (4,8)	31 (9,5)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	225 (34,6)	95 (29,1)
Bronchitis	30 (4,6)	14 (4,3)
Gastroenteritis	17 (2,6)	2 (0,6)
Grippe	14 (2,2)	3 (0,9)
Nasopharyngitis	36 (5,5)	9 (2,8)
Pharyngitis	21 (3,2)	7 (2,1)
Infektion der oberen Atemwege	37 (5,7)	7 (2,1)
Harnwegsinfektion	29 (4,5)	16 (4,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	38 (5,8)	20 (6,1)
Untersuchungen	88 (13,5)	27 (8,3)
Alaninaminotransferase erhoeht	28 (4,3)	5 (1,5)
Aspartataminotransferase erhoeht	22 (3,4)	7 (2,1)
Kreatinphosphokinase im Blut erhoeht	20 (3,1)	2 (0,6)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	39 (6,0)	22 (6,7)
Hypercholesterinaemie	11 (1,7)	4 (1,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	67 (10,3)	27 (8,3)
Rueckenschmerzen	16 (2,5)	4 (1,2)
Erkrankungen des Nervensystems	36 (5,5)	16 (4,9)
Kopfschmerz	19 (2,9)	5 (1,5)
Psychiatrische Erkrankungen	16 (2,5)	8 (2,4)

Tabelle 36: Häufige UEs[a] – RCT, direkter Vergleich Upadacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[b] **PT[b]**	**Upadacitinib + MTX** **N = 650**	**Adalimumab + MTX** **N = 327**
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	13 (2,0)	9 (2,8)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdruese	14 (2,2)	8 (2,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	42 (6,5)	22 (6,7)
Husten	17 (2,6)	4 (1,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	30 (4,6)	31 (9,5)
Gefaesserkrankungen	33 (5,1)	10 (3,1)
Hypertonie	25 (3,8)	6 (1,8)

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung;
MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie;
SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 37: Häufige SUEs[a] – RCT, direkter Vergleich Upadacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[b] **PT[b]**	**Upadacitinib + MTX** **N = 650**	**Adalimumab + MTX** **N = 327**
SELECT COMPARE (Woche 26)		
Gesamtrate SUEs	24 (3,7)	14 (4,3)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	12 (1,8)	5 (1,5)

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 19.1; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung;
MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie;
SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Tabelle 38: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich Upadacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[a] **PT[a]**	**Upadacitinib + MTX** **N = 650**	**Adalimumab + MTX** **N = 327**
SELECT COMPARE (Woche 26)		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	23 (3,5)	20 (6.1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	4 (0,6)	0 (0)
Anaemie	2 (0,3)	0 (0)
Lymphopenie	1 (0,2)	0 (0)
Neutropenie	1 (0,2)	0 (0)
Herzerkrankungen	0 (0)	2 (0,6)
Arrhythmie	0 (0)	1 (0,3)
Palpitationen	0 (0)	1 (0.3)
Rechtsventrikulaere Dilatation	0 (0)	1 (0,3)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1 (0,2)	0 (0)
Vertigo	1 (0,2)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5 (0,8)	1 (0,3)
Bauch aufgetrieben	1 (0,2)	0 (0)
aphthoeses Ulkus	1 (0,2)	0 (0)
Diarrhoe	1 (0,2)	0 (0)
Magengeschwuer	1 (0,2)	0 (0)
Uebelkeit	1 (0,2)	0 (0)
schmerzhaftes Schlucken	0 (0)	1 (0,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (0,2)	2 (0,6)
Asthenie	1 (0,2)	0 (0)
Gesichtsoedem	0 (0)	1 (0,3)
Fieber	0 (0)	1 (0,3)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (0,2)	0(0)
Ueberempfindlichkeit	1 (0,2)	0 (0)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	7 (1,1)	2 (0,6)
Bronchitis	1 (0,2)	0 (0)
Campylobacter-Gastroenteritis	1 (0,2)	0 (0)
Epididymitis	0 (0)	1 (0,3)
infektioese Kolitis	1 (0,2)	0 (0)
Niereninfektion	1 (0,2)	0 (0)
Lungeninfektion	1 (0,2)	0 (0)
oraler Herpes	1 (0,2)	0 (0)
Harnwegsinfektion	1 (0,2)	1 (0,3)
Virusinfektion	1 (0,2)	0 (0)

Tabelle 38: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich Upadacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[a] **PT[a]**	**Upadacitinib + MTX** **N = 650**	**Adalimumab + MTX** **N = 327**
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (0,2)	1 (0,3)
Kraniozerebrale Verletzung	0 (0)	1 (0,3)
Toxizitaet gegenueber verschiedenen Agenzien	1 (0,2)	0 (0)
Untersuchungen	4 (0,6)	2 (0,6)
Alaninaminotransferase erhoeht	2 (0,3)	2 (0,6)
Aspartataminotransferase erhoeht	2 (0,3)	2 (0,6)
Kreatinin im Blut erhoeht	2 (0,3)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	0 (0)	1 (0,3)
Hypokaliaemie	0 (0)	1 (0,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	3 (0,9)	0 (0)
lumbale spinale Stenose	0 (0)	1 (0,3)
Periartikulaere Erkrankung	0 (0)	1 (0,3)
Laesion eines Wirbels	0 (0)	1 (0,3)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (0,3)	0 (0)
Kopfschmerz	1 (0,2)	0 (0)
Erinnerungsvermoegen eingeschraenkt	1 (0,2)	0 (0)
Neurotoxizitaet	1 (0,2)	0 (0)
Krampfanfall	1 (0,2)	0 (0)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,2)	1 (0,3)
Angst	0 (0)	1 (0,3)
Verwirrtheitszustand	1 (0,2)	0 (0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdruese	1 (0,2)	0 (0)
Menorrhagie	1 (0,2)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (0,3)	5 (1,5)
Husten	1 (0,2)	0 (0)
Dyspnoe	1 (0,2)	0 (0)
interstitielle Lungenerkrankung	0 (0)	1 (0,3)
Lungenembolie	0 (0)	2 (0,6)
Lungenfibrose	0 (0)	1 (0,3)
pulmonale Raumforderung	0 (0)	1 (0,3)

Tabelle 38: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich Upadacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[a] **PT[a]**	**Upadacitinib + MTX** **N = 650**	**Adalimumab + MTX** **N = 327**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2 (0,3)	4 (1,2)
Angiooedem	0 (0)	1 (0,3)
Dermatitis allergisch	0 (0)	1 (0,3)
Dermatitis atopisch	1 (0,2)	0 (0)
Erythema nodosum	0 (0)	1 (0,3)
Ausschlag	1 (0,2)	0 (0)
Hautreaktion	0 (0)	1 (0,3)

a. MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung;
MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie;
SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

A.2 – Fragestellung 3: erwachsene Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs

SUEs sind nachfolgend nicht dargestellt, da in der Studie SELECT CHOICE keine Ereignisse mit einer Häufigkeit von > 10 Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind.

Tabelle 39: Häufige UEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + MTX vs. Abatacept + MTX

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[b] **PT[b]**	**Upadacitinib + MTX** **N = 223**	**Abatacept + MTX** **N = 215**
SELECT CHOICE		
Gesamtrate UEs	148 (66,4)	122 (56,7)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	88 (39,5)	67 (31,2)
Infektion der oberen Atemwege	20 (9,0)	13 (6,0)
Nasopharyngitis	16 (7,2)	11 (5,1)
Harnwegsinfektion	14 (6,3)	12 (5,6)
Gastroenteritis	11 (4,9)	1 (0,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	33 (14,8)	33 (15,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	31 (13,9)	29 (13,5)
Untersuchungen	23 (10,3)	11 (5,1)
Alaninaminotransferase erhoeht	11 (4,9)	3 (1,4)
Erkrankungen des Nervensystems	17 (7,6)	12 (5,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	14 (6,3)	12 (5,6)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	16 (7,2)	9 (4,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	9 (4,0)	15 (7,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	12 (5,4)	12 (5,6)
Gefaesserkrankungen	12 (5,4)	12 (5,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (4,0)	10 (4,7)

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind.
b. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung;
MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie;
SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 40: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + MTX vs. Abatacept + MTX (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[b] **PT[b]**	**Upadacitinib + MTX** **N = 223**	**Abatacept + MTX** **N = 215**
SELECT CHOICE		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	9 (4,0)	5 (2,3)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	5 (2,2)	0 (0)
Pneumonie	2 (0,9)	0 (0)
Herpes zoster	1 (0,4)	0 (0)
Pyelonephritis	1 (0,4)	0 (0)
Sinusitis	1 (0,4)	0 (0)
Infektion der oberen Atemwege	1 (0,4)	0 (0)
Harnwegsinfektion	1 (0,4)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (0,9)	2 (0,9)
Abdominalschmerz	1 (0,4)	0 (0)
Obstipation	0 (0)	1 (0,5)
Diarrhoe	0 (0)	1 (0,5)
Gastritis	1 (0,4)	0 (0)
Untersuchungen	1 (0,4)	1 (0,5)
Alaninaminotransferase erhoeht	1 (0,4)	0 (0)
Lymphozytenzahl erhoeht	0 (0)	1 (0,5)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (0,4)	1 (0,5)
Schwindelgefuehl	1 (0,4)	0 (0)
Kopfschmerzen	0 (0)	1 (0,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1 (0,4)	1 (0,5)
Trockene Haut	1 (0,4)	0 (0)
Psoriasis	0 (0)	1 (0,5)
Herzerkrankungen	1 (0,4)	0 (0)
Palpitationen	1 (0,4)	0 (0)
Augenerkrankungen	0 (0)	1 (0,5)
Sehen verschwommen	0 (0)	1 (0,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (0,4)	0 (0)
Asthenie	1 (0,4)	0 (0)
Schmerz	1 (0,4)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (0,4)	0 (0)
Muskelspasmen	1 (0,4)	0 (0)
Schmerz in einer Extremitaet	1 (0,4)	0 (0)

Tabelle 40: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + MTX vs. Abatacept + MTX (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[b] **PT[b]**	**Upadacitinib + MTX** **N = 223**	**Abatacept + MTX** **N = 215**
a. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Anhang B – Ergebnisse zu DAS 28 (CRP) ≤ 3,2 und DAS 28 (ESR) ≤ 3,2, ergänzende Darstellung

B.1 – Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist

Tabelle 41: Ergebnisse zu DAS 28 (CRP) ≤ 3,2 und DAS 28 (ESR) ≤ 3,2, ergänzende Darstellung – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Upadacitinib + MTX**		**Adalimumab + MTX**		**Upadacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX**
	N	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI]; p-Wert**
SELECT COMPARE (Woche 26)					
Morbidität					
DAS 28 (CRP) ≤ 3,2					
RNRI[a]	651	356 (54,7)	327	126 (38,5)	1,42 [1,22; 1,66]; < 0,001[b]
DAS 28 (ESR) ≤ 3,2					
RNRI[a]	651	257 (39,5)	327	90 (27,5)	1,43 [1,17; 1,75]; < 0,001[b]

a. primäre Analyse des pU; Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 26 und Patientinnen und Patienten mit einem Therapiewechsel vor Woche 26 werden als Non-Responder bewertet, Werte bei einem Therapiewechsel zu Woche 26 werden mit dem letzten Wert vor Behandlungswechsel ersetzt
b. Effektschätzung basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariable vorherige bDMARD-Behandlung (ja, nein) als Kovariablen

bDMARD: biotechnologisch hergestelltes DMARD; CRP: C-reaktives Protein; DAS: Disease Activity Score; DAS 28: DAS basierend auf 28 Gelenken; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNRI: Non-Responder-Imputation nach dem Wechsel auf eine Rescue-Therapie; RR: relatives Risiko

B.2 – Fragestellung 3: erwachsene Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs

Tabelle 42: Ergebnisse zu DAS 28 (CRP) ≤ 3,2 und DAS 28 (ESR) ≤ 3,2, ergänzende Darstellung – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib + MTX vs. Abatacept + MTX

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Upadacitinib + MTX**		**Abatacept + MTX**		**Upadacitinib + MTX vs. Abatacept + MTX**
	N	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI]; p-Wert**
SELECT CHOICE					
Morbidität					
DAS 28 (CRP) ≤ 3,2[a]	223	148 (66,4)	215	106 (49,3)	1,35 [1,15; 1,59]; < 0,001[b]
DAS 28 (ESR) ≤ 3,2[a]	223	110 (49,3)	215	79 (36,7)	1,34 [1,08; 1,67]; 0,008[b]

a. Ersetzungsstrategie NRI: Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten werden als Non-Responder bewertet
b. Effektschätzung basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariable vorherige bDMARD-Behandlung (1 oder 2 bDMARD-Therapien mit demselben Wirkmechanismus vs. andere) als Kovariablen

bDMARD: biotechnologisch hergestelltes DMARD; CRP: C-reaktives Protein; DAS: Disease Activity Score; DAS 28: DAS basierend auf 28 Gelenken; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRI: Non-Responder Imputation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko

Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ 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 potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. 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 / Ergänzende Frage**	**Frage 3 / Ergänzende Frage**	**Frage 4 / Ergänzende Frage**	**Frage 5**	**Frage 6**	**Frage 7**
Krause, Dietmar	ja	ja / nein	nein / nein	ja / nein	nein	nein	ja

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

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

Institution	**Frage 1**	**Frage 2 / Ergänzende Frage**	**Frage 3 / Ergänzende Frage**	**Frage 4 / Ergänzende Frage**	**Frage 5**	**Frage 6**	**Frage 7**
Anonym, Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e. V.	ja	nein /nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung'" wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen 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 einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

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