



IQWiG-Berichte – Nr. 1139

Upadacitinib (Psoriasis-Arthritis) –

Addendum zum Auftrag A21-15

Addendum

Auftrag: A21-81
Version: 1.0
Stand: 22.06.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Upadacitinib (Psoriasis-Arthritis) – Addendum zum Auftrag A21-15

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

08.06.2021

Interne Auftragsnummer

A21-81

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Michael Köhler
- Thomas Kaiser
- Matthias Maiworm
- Ulrike Seay

Schlagwörter: Upadacitinib, Arthritis Psoriatica, Nutzenbewertung, NCT03104400

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Ergebnisse	2
2.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	10
2.3 Zusammenfassung.....	14
3 Literatur	16
Anhang A Responderanalysen.....	17

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib vs. Adalimumab	4
Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib vs. Adalimumab	7
Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Upadacitinib vs. Adalimumab ...	11
Tabelle 4: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Upadacitinib im Vergleich zu Adalimumab	14
Tabelle 5: Upadacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	15
Tabelle 6: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib vs. Adalimumab	17

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
CRP	C-reaktives Protein
csDMARD	konventionellen synthetischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum
DAPSA	Disease Activity in Psoriatic Arthritis
DMARD	krankheitsmodifizierende antirheumatische Therapie
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire – Disability Index
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LDI	Leeds Dactylitis Index
LEI	Leeds Enthesitis Index
MDA	Minimal Disease Activity
MID	Minimal important Difference
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PtGADA	Patient's Global Assessment of Disease Activity (patientenberichtete globale Krankheitsaktivität)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SF-36	Short Form-36 Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SJC66	Swollen Joint Count 66
SPARCC	Spondyloarthritis Research Consortium of Canada
TJC68	Tender Joint Count 68
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 08.06.2021 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A21-15 (Upadacitinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Für die Nutzenbewertung von Upadacitinib, allein oder in Kombination mit Methotrexat, bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 1), hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) in seinem Dossier [2] die Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studie (RCT) SELECT-PsA 1 vorgelegt. Diese Studie wurde für die Nutzenbewertung herangezogen. Allerdings lagen in dem Dossier des pU nicht für alle patientenrelevanten Endpunkte verwertbare Daten vor.

Nach der mündlichen Anhörung [3] hat der G-BA das IQWiG mit der Bewertung der folgenden, vom pU mit seiner schriftlichen Stellungnahme [4] nachgereichten Daten, unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [2], beauftragt:

- Health Assessment Questionnaire – Disability Index (HAQ-DI): Auswertungen mit einer Responseschwelle von 15 %
- Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue (FACIT-F): Auswertungen mit einer Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite sowie von ≥ 4 Punkten
- Short Form – 36 Health Survey (SF-36): Auswertungen mit einer Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite sowie von ≥ 5 Punkten
- EuroQoL-5 Dimensions (EQ-5D) visuelle Analogskala (VAS): Auswertungen mit einer Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite vorbehaltlich der vom pharmazeutischen Unternehmer in der mündlichen Anhörung angekündigten Nachreichungen
- Bewertung des Endpunkts Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA) mit Remission und minimale Krankheitsaktivität aus dem Dossier
- Bewertung der Instrumente/Endpunkte Leeds Enthesitis Index (LEI), Leeds Dactylitis Index (LDI), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) (Krankheitsaktivität) und Psoriasis Area and Severity Index (PASI) auf Basis der Gesamtpopulation unter Berücksichtigung von Patienten ohne entsprechende Symptomatik zu Studienbeginn.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Die Studie SELECT-PsA 1 ist eine noch laufende Studie zum Vergleich von Upadacitinib mit Adalimumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver moderater bis schwerer Psoriasis-Arthritis, die auf eine Vorbehandlung mit mindestens 1 konventionellen synthetischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (csDMARD) von mindestens 12 Wochen unzureichend angesprochen hatten. Eine detaillierte Beschreibung der relevanten Teilpopulation, der Studien- und Interventionscharakteristika, der Datenschnitte und eine Darstellung von Ergebnissen zu eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkten ist der Dossierbewertung A21-15 [1] zu entnehmen. Die Bewertung der vom pU nachgereichten Auswertungen der Studie SELECT-PsA 1 erfolgt in Abschnitt 2.1.

2.1 Ergebnisse

Endpunkte

In der Dossierbewertung A21-15 lagen zu einigen patientenrelevanten Endpunkte keine verwertbaren Daten vor. Die vom pU nachgereichten und im vorliegenden Addendum bewerteten Daten umfassen Auswertungen zu folgenden Endpunkten:

- Morbidität
 - minimale Krankheitsaktivität ($DAPSA \leq 15$)
 - Remission ($DAPSA \leq 3,3$)
 - Enthesitis, erhoben über LEI
 - Daktylitis, erhoben über LDI
 - Hautsymptomatik, erhoben über PASI
 - axiale Beteiligung, erhoben über BASDAI
 - Fatigue, erhoben über FACIT-Fatigue
 - körperlicher Funktionsstatus, erhoben über HAQ-DI
 - Gesundheitszustand, erhoben über EQ-5D VAS
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - SF-36

Minimale Krankheitsaktivität

Für den Endpunkt minimale Krankheitsaktivität liegen Ergebnisse aus 2 Operationalisierungen (Minimal Disease Activity [MDA] und DAPSA) vor. In der Dossierbewertung A21-15 wurden bereits die Ergebnisse für den MDA bewertet. Die Berechnung der minimalen Krankheitsaktivität auf Basis des DAPSA beinhaltet im Gegensatz zum MDA die Erhebung eines Entzündungsparameters (C-reaktives Protein [CRP]). Die Beurteilung des Endpunkts

minimale Krankheitsaktivität erfolgt daher zwar in Gesamtschau der Ergebnisse zu beiden Operationalisierungen, jedoch primär auf Basis des MDA.

Enthesitis

Für den Endpunkt Enthesitis liegen Ergebnisse aus 2 Operationalisierungen vor (LEI und Spondyloarthritis Research Consortium of Canada [SPARCC]). Der SPARCC wurde bereits in der Dossierbewertung A21-15 dargestellt. Der LEI wurde für die Indikation Psoriasis Arthritis entwickelt [5] und der SPARCC für die Indikation Spondyloarthritis [6]. Die Beurteilung des Endpunkts Enthesitis erfolgt in der vorliegenden Nutzenbewertung daher zwar in Gesamtschau der Operationalisierungen zu beiden Endpunkten, jedoch primär auf Basis des LEI.

Responderanalysen

Für die Endpunkte FACIT-Fatigue und HAQ-DI liegen neben Auswertungen zu der Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite weitere Responderanalysen vor. Gemäß den Methoden des Instituts [7] erfolgt die Beurteilung der Responderanalysen auf Basis der Auswertungen zu der Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite. Auswertungen zu anderen Responseschwellen sind in Anhang A ergänzend dargestellt.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum BASDAI wird als niedrig eingeschätzt. Für die Ergebnisse zu den weiteren Endpunkten ist wegen eines hohen Anteils an Patientinnen und Patienten, die aufgrund fehlender Werte als Non-Responder gewertet wurden (in beiden Therapiearmen jeweils > 10 %), das Verzerrungspotenzial als hoch anzusehen. Für den HAQ-DI gilt dies zusätzlich auch wegen des hohen Anteils an Patientinnen und Patienten (> 10 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden.

Ergebnisse

Tabelle 1 und Tabelle 2 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Upadacitinib mit Adalimumab bei bDMARD-naiven Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, zusammen. In den Tabellen werden die Ergebnisse aus der Dossierbewertung A21-15 und die aus der Nachlieferung des pU neu hinzu gekommenen Ergebnisse gemeinsam dargestellt, um eine nachvollziehbare Interpretation zu ermöglichen. Die Ergebnisse aus A21-15 sind zur Unterscheidung kursiv dargestellt.

Tabelle 1: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib vs. Adalimumab (mehreseitige Tabelle)^a

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Upadacitinib		Adalimumab		Upadacitinib vs. Adalimumab RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
SELECT-PsA 1					
Mortalität					
<i>Gesamtmortalität</i>	355	0 (0)	352	0 (0)	–
Morbidität					
minimale Krankheitsaktivität					
<i>MDA^{c, d}</i>	355	173 (48,7)	352	141 (40,1)	1,22 [1,03; 1,44]; 0,021
<i>Sensitivitätsanalysen:</i>					
<i>ACA^e</i>	299	173 (57,9)	283	141 (49,8)	1,16 [1,00; 1,35]; 0,05 ^f
<i>NRI^d mit Varianzkorrektur</i>	355	173 (48,7)	352	141 (40,1)	1,22 [1,01; 1,46]; 0,037 ^{f, g}
<i>ICA-pc^h mit Varianzkorrektur</i>	355	201 (56,6)	352	175 (49,8)	1,14 [0,97; 1,32]; 0,104 ^{f, g}
DAPSA ≤ 15 ^{d, i}	355	204 (57,5)	352	184 (52,3)	1,10 [0,96; 1,25]; 0,177
Remission (DAPSA ≤ 3,3) ^{d, i}	355	66 (18,6)	352	39 (11,1)	1,68 [1,16; 2,42]; 0,006
<i>druckschmerzempfindliche Gelenke (TJC68 ≤ 1)^d</i>	355	164 (46,2)	352	143 (40,6)	1,14 [0,96; 1,34]; 0,139
<i>geschwollene Gelenke (SJC66 ≤ 1)^d</i>	355	236 (66,5)	352	208 (59,1)	1,12 [1,00; 1,25]; 0,052
Enthesitis					
LEI = 0 ^d	355	255 (71,8)	352	227 (64,5)	1,11 [1,01; 1,23]; 0,037
<i>SPARCC Enthesitis Index = ^d</i>	268	158 (59,0)	261	143 (54,8)	1,07 [0,93; 1,24]; 0,350
Daktylitis (LDI = 0) ^d	355	295 (83,1)	352	274 (77,8)	1,06 [0,99; 1,14]; 0,104
Fatigue					
FACIT-Fatigue, Verbesserung gegenüber Studienbeginn um ≥ 7,8 Punkte [15 %] ^{d, j}	355	160 (45,1)	352	137 (38,9)	1,16 [0,97; 1,38]; 0,095
Hautsymptomatik (PASI 100) ^d					
PASI 90 ^d	355	181 (51,0)	352	167 (47,4)	1,06 [0,92; 1,23]; 0,421
PASI 75 ^d	355	226 (63,7)	352	201 (57,1)	1,10 [0,98; 1,24]; 0,107

Tabelle 1: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib vs. Adalimumab (mehrsseitige Tabelle)^a

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Upadacitinib		Adalimumab		Upadacitinib vs. Adalimumab RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI, Verbesserung um $\geq 0,45$ Punkte [15 %]) ^{d, k}	297	166 (55,9)	301	131 (43,5)	1,28 [1,09; 1,51]; 0,003
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Verbesserung um ≥ 15 %) ^{d, l}	355	186 (52,4)	352	146 (41,5)	1,26 [1,08; 1,48]; 0,004
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
SF-36 PCS (Verbesserung um $\geq 9,4$ Punkte [15 %]) ^{d, m}	355	180 (50,7)	352	135 (38,4)	1,32 [1,12; 1,57]; 0,001
SF-36 MCS (Verbesserung um $\geq 9,6$ Punkte [15 %]) ^{d, n}	355	96 (27,0)	352	59 (16,8)	1,63 [1,22; 2,18]; < 0,001
Nebenwirkungen					
<i>UEs (ergänzend dargestellt)</i>	355	272 (76,6)	352	272 (77,3)	–
<i>SUEs</i>	355	23 (6,5)	352	28 (8,0)	0,81 [0,48; 1,39]; 0,449
<i>Abbruch wegen UEs</i>	355	16 (4,5)	352	23 (6,5)	0,69 [0,37; 1,28]; 0,241
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UE)</i>	355	192 (54,1)	352	167 (47,4)	1,14 [0,99; 1,32]; 0,078
<p>a. Ergebnisse aus der Bewertung A21-15 [1] sind kursiv dargestellt.</p> <p>b. RR, 95 %-KI und p-Wert aus einem generalisiertem linearen Modell adjustiert bezüglich DMARD-Behandlung zu Studienbeginn (ja, nein) bzw. ohne Adjustierung (Endpunkte zu Nebenwirkungen)</p> <p>c. Für die Einstufung als MDA-Responder müssen 5 der folgenden 7 Kriterien erfüllt sein: TJC68 ≤ 1; SJC66 ≤ 1; PASI-Score ≤ 1 oder BSA ≤ 3 %; patientenberichtete Schmerzbeurteilung $\leq 1,5$; PtGADA ≤ 2, HAQ-DI $\leq 0,5$ und LEI ≤ 1</p> <p>d. fehlende Werte mittels NRI ersetzt</p> <p>e. Auswertung beruht ausschließlich auf vollständig beobachteten Patientinnen und Patienten</p> <p>f. eigene Berechnung, asymptotisch</p> <p>g. eigene Berechnung, Varianzschätzung gemäß dem Data Set Re-Sizing Approach (Ansatz W3 in [8])</p> <p>h. In beiden Behandlungsgruppen werden die fehlenden Werte gemäß dem beobachteten Risiko in der Kontrollgruppe ersetzt</p> <p>i. Der Summenscore des DAPSA wird wie folgt erhoben: SJC66 + TJC68 + Schmerz (gemessen mittels NRS mit einem Wertebereich von 0 bis 10) + PtGADA (gemessen mittels NRS mit einem Wertebereich von 0 bis 10) + CRP (in mg/dl). Der DAPSA ist eine bei 0 beginnende und nach oben offene Skala, wobei höhere Werte eine schwerere Krankheitsaktivität widerspiegeln.</p> <p>j. Skalenspannweite von 0–52</p> <p>k. Skalenspannweite von 0–3</p> <p>l. Skalenspannweite von 0–100</p> <p>m. Skalenspannweite von 7–63</p> <p>n. Skalenspannweite von 6–64</p>					

Tabelle 1: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib vs. Adalimumab (mehreseitige Tabelle)^a

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Upadacitinib		Adalimumab		Upadacitinib vs. Adalimumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
<p>ACA: Available Case Analysis; BSA: Body Surface Area; CRP: C-reaktives Protein; DAPSA: Disease Activity in Psoriatic Arthritis; DMARD: krankheitsmodifizierende antirheumatische Therapie; EQ-5D: EuroQoL – 5 Dimensions; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; ICA-pc: Imputed Case Analysis according to Control Group Risk; KI: Konfidenzintervall; LDI: Leeds Daktylitis Index; LEI: Leeds Enthesitis Index; MCS: Mental Component Score; MDA: minimale Krankheitsaktivität; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; NRI: Non-Responder Imputation; NRS: Numerical Rating Scale; PASI: Psoriasis Area and Severity index; PCS: Physical Component Score; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SF-36: Short Form 36; SJC66: Swollen Joint Count – 66 Gelenke; SOC: Systemorganklasse; SPARCC: Spondyloarthritis Research Consortium of Canada; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TJC68: Tender Joint Count – 68 Gelenke; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>					

Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidity, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib vs. Adalimumab^a

Studie	Upadacitinib			Adalimumab			Upadacitinib vs. Adalimumab
	N ^b	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE) ^c	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE) ^c	MD [95 %-KI]; p-Wert ^f
SELECT-PsA 1							
Morbidity							
Morgensteifigkeit ^d							
<i>Schwere^e</i>	341	6,19 (2,66)	-3,33 (0,12)	348	5,81 (2,78)	-2,79 (0,12)	-0,54 [-0,84; -0,23]; < 0,001 Hedges' g: -0,24 [-0,39; -0,09]
<i>Dauer^f</i>	341	5,03 (3,05)	-2,59 (0,11)	348	4,62 (3,00)	-2,21 (0,11)	-0,38 [-0,66; -0,11]; 0,006 Hedges' g: -0,19 [-0,34; -0,04]
axiale Beteiligung (BASDAI) ^d	341	5,68 (2,19)	-2,78 (0,11)	348	5,39 (2,19)	-2,33 (0,10)	-0,45 [-0,72; -0,19]; < 0,001 Hedges' g: -0,24 [-0,39; -0,09]
<i>Schmerz (Pain NRS)^d</i>	347	6,20 (2,05)	-2,76 (0,10)	350	6,00 (2,11)	-2,52 (0,10)	-0,23 [-0,49; 0,03]; 0,079
<i>globale Krankheitsaktivität (PtGADA)^d</i>	347	6,61 (2,03)	-3,10 (0,10)	350	6,39 (2,01)	-2,85 (0,10)	-0,26 [-0,51; -0,004]; 0,047 Hedges' g: -0,14 [-0,29; 0,01]
<i>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)^g</i>	341	53,53 (21,67)	17,99 (0,98)	348	53,62 (21,15)	15,48 (0,95)	2,51 [0,08; 4,93]; 0,043 Hedges' g: 0,14 [-0,01; 0,29]
<p>a. Ergebnisse aus der Bewertung A21-15 [1] sind kursiv dargestellt.</p> <p>b. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>c. MW und SE (Änderung pro Behandlungsarm) sowie MD, 95 %- KI und p-Wert (Gruppenvergleich): MMRM-Auswertung mit den Variablen Behandlung, Visite, DMARD-Behandlung zu Studienbeginn, Wert zu Studienbeginn sowie dem Interaktionsterm Behandlung und Visite</p> <p>d. Erfasst auf einer Skala von 0 bis 10; niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten geringere Krankheitsaktivität bzw. Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>e. erfasst anhand des BASDAI Item 5</p> <p>f. erfasst anhand des BASDAI Item 6</p> <p>g. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; DMARD: krankheitsmodifizierende antirheumatische Therapie; EQ-5D: EuroQoL – 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRS: Numerical Rating Scale; PtGADA: patientenberichtete globale Krankheitsaktivität; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala</p>							

Im Folgenden werden die Ergebnisse derjenigen Endpunkte interpretiert, zu denen der pU Auswertungen nachgeliefert hat. Auf Basis der verfügbaren Daten kann für den BASDAI maximal ein Hinweis und für alle anderen Endpunkte maximal ein Anhaltspunkt, beispielsweise für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Morbidität

Minimale Krankheitsaktivität

Die minimale Krankheitsaktivität wird operationalisiert über den MDA und den DAPSA (≤ 15). Die Bewertung erfolgt dabei primär auf Basis des MDA.

Für die minimale Krankheitsaktivität erhoben über den DAPSA (≤ 15) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Für die minimale Krankheitsaktivität erhoben über den MDA ergab sich in der Dossierbewertung A21-15 ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib im Vergleich zu Adalimumab.

Insgesamt ergibt sich für die minimale Krankheitsaktivität ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib im Vergleich zu Adalimumab.

Remission (DAPSA $\leq 3,3$)

Für den Endpunkt Remission erhoben mit dem DAPSA $\leq 3,3$ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib im Vergleich zu Adalimumab.

Enthesitis

Die Enthesitis wird operationalisiert über den LEI und SPARCC. Die Bewertung erfolgt dabei primär auf Basis des LEI.

Für Enthesitis, erhoben über den LEI, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib. Allerdings ist der Effekt bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für Enthesitis, erhoben über den SPARCC, zeigte sich in der Dossierbewertung A21-15 kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Insgesamt ergibt sich für die Enthesitis kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Daktylitis (LDI)

Für Daktylitis erhoben über den LDI zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Axiale Beteiligung (BASDAI)

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

FACIT-Fatigue

Für den FACIT-Fatigue zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

PASI

Für den PASI 100 sowie den PASI 90 und den PASI 75 zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)

Für den körperlichen Funktionsstatus erhoben mit dem HAQ-DI zeigt sich auf Basis der Responderanalysen zur Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib. Allerdings ist der Effekt bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Gesundheitszustand erhoben mit dem EQ-5D VAS zeigt sich auf Basis der Responderanalysen zur Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib. Allerdings ist der Effekt bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36

Für den körperlichen und den psychischen Summenscore des SF-36 zeigt sich auf Basis der Responderanalysen zur Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib im Vergleich zu Adalimumab.

Subgruppen

In den vom pU nachgelieferten Daten finden sich keine Untersuchungen zu Effektmodifikationen.

2.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Ausgehend von den in Abschnitt 2.1 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 3).

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

Remission

Für den Endpunkt DAPSA $\leq 3,3$ liegt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen vor. In den Summenscore DAPSA gehen die Komponenten Tender Joint Count 68 (TJC68), Swollen Joint Count 66 (SJC66), Patient's Global Assessment of Disease Activity (PtGADA) und CRP ein.

Das Dossier des pU enthält keine zusammenfassenden Angaben zum Schweregrad der Psoriasis-Arthritis zu Studienbeginn. Allerdings zeigt eine Betrachtung von TJC68, SJC66 und PtGADA eine hohe Anzahl betroffener Gelenke bzw. starke patientenberichtete Krankheitsaktivität mit Werten in den oberen Skalenbereichen (siehe Tabelle 8 der Dossierbewertung A21-15 [1]). Daher wird die Krankheitsaktivität der Patientinnen und Patienten als schwerwiegend / schwer gewertet und das Erreichen eines DAPSA $\leq 3,3$ entsprechend dieser Kategorie zugeordnet

Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Upadacitinib vs. Adalimumab (mehreseitige Tabelle)^a

Endpunktkategorie Endpunkt	Upadacitinib vs. Adalimumab Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung im Studienverlauf Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Mortalität		
Gesamtmortalität	0 % vs. 0 % RR: –	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
minimale Krankheitsaktivität (MDA)	48,7 % vs. 40,1 % RR: 1,22 [1,03; 1,44] RR: 0,82 [0,70; 0,97] ^d ; p = 0,021 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Remission (DAPSA ≤ 3,3)	18,6 % vs. 11,1 % RR: 1,68 [1,16; 2,42] RR: 0,60 [0,41; 0,86] ^d ; p = 0,006 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
druckschmerzempfindliche Gelenke (TJC68 < 1)	46,2 % vs. 40,6 % RR: 1,14 [0,96; 1,34]; p = 0,139	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
geschwollene Gelenke (SJC66 < 1)	66,5 % vs. 59,1 % RR: 1,12 [1,00; 1,25]; p = 0,052	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Enthesitis (LEI = 0)	71,8 % vs. 64,5 % RR: 1,11 [1,01; 1,23] RR: 0,90 [0,81; 0,99] ^d ; p = 0,037	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 ^e geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Daktylitis (LDI = 0)	83,1 % vs. 77,8 % RR: 1,06 [0,99; 1,14]; p = 0,104	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
axiale Beteiligung (BASDAI)	–2,78 vs. –2,33 MD: –0,45 [–0,72; –0,19]; p < 0,001 Hedges' g: –0,24 [–0,39, –0,09] ^f	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue (FACIT-Fatigue, Verbesserung gegenüber Studienbeginn um ≥ 7,8 Punkte [15 %])	45,1 % vs. 38,9 % RR: 1,16 [0,97; 1,38]; p = 0,095	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Hautsymptomatik (PASI 100)	42,5 % vs. 38,1 % RR: 1,10 [0,92; 1,32]; p = 0,286	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Upadacitinib vs. Adalimumab (mehreseitige Tabelle)^a

Endpunktkategorie Endpunkt	Upadacitinib vs. Adalimumab Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung im Studienverlauf Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Morgensteifigkeit (Schwere)	-3,33 vs. -2,79 MD: -0,54 [-0,84; -0,23]; p < 0,001 Hedges' g: -0,24 [-0,39; -0,09] ^e	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morgensteifigkeit (Dauer)	-2,59 vs. -2,21 MD: -0,38 [-0,66; -0,11]; p = 0,006 Hedges' g: -0,19 [-0,34; -0,04] ^e	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen (Pain NRS)	-2,76 vs. -2,52 MD: -0,23 [-0,49; 0,03]; p = 0,079	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
globale Krankheitsaktivität (PtGADA)	-3,10 vs. -2,85 MD: -0,26 [-0,51; -0,004]; p = 0,047 Hedges' g: -0,14 [-0,29; 0,01] ^e	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI, Verbesserung um ≥ 0,45 Punkte [15 %])	55,9 % vs. 43,5 % RR: 1,28 [1,09; 1,51] RR: 0,78 [0,66; 0,92] ^d ; p = 0,003	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^c
EQ-5D VAS (Verbesserung um ≥ 15 %)	52,4 % vs. 41,5 % RR: 1,26 [1,08; 1,48] RR: 0,79 [0,68; 0,93] ^d ; p = 0,004	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^c
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36 PCS (Verbesserung um ≥ 9,4 Punkte [15 %])	50,7 % vs. 38,4 % RR: 1,32 [1,12; 1,57] RR: 0,76 [0,64; 0,89] ^d ; p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,75 ≤ KI _o < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
SF-36 MCS (Verbesserung um ≥ 9,6 Punkte [15 %])	27,0 % vs. 16,8 % RR: 1,63 [1,22; 2,18] RR: 0,61 [0,46; 0,82] ^d ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,75 ≤ KI _o < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Upadacitinib vs. Adalimumab (mehreseitige Tabelle)^a

Endpunktkategorie Endpunkt	Upadacitinib vs. Adalimumab Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung im Studienverlauf Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Nebenwirkungen		
<i>SUEs</i>	6,5 % vs. 8,0 % RR: 0,81 [0,48; 1,39]; p = 0,449	<i>höherer / geringerer Schaden nicht belegt</i>
<i>Abbrüche wegen UEs</i>	4,5 % vs. 6,5 % RR: 0,69 [0,37; 1,28]; p = 0,241	<i>höherer / geringerer Schaden nicht belegt</i>
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (UEs)</i>	54,1 % vs. 47,4 % RR: 1,14 [0,99; 1,32]; p = 0,078	<i>höherer / geringerer Schaden nicht belegt</i>
<p>a. Ergebnisse aus der Bewertung A21-15 [1] sind kursiv dargestellt.</p> <p>b. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>c. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o).</p> <p>d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>e. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.</p> <p>f. Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als klinisch relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein klinisch relevanter Effekt vorliegt.</p> <p>BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; DAPSA: Disease Activity in Psoriatic Arthritis; EQ-5D: EuroQoL – 5 Dimensions; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; LDI: Leeds Daktylitis Index; MD: Mittelwertdifferenz; MCS: Mental Component Score; MDA: minimale Krankheitsaktivität; NRS: Numerical Rating Scale; PASI: Psoriasis Area and Severity index; PCS: Physical Component Score; PtGADA: patientenberichtete globale Krankheitsaktivität; RR: relatives Risiko; SF-36: Short Form 36; SJC66: Swollen Joint Count – 66 Gelenke; SPARCC: Spondyloarthritis Research Consortium of Canada; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TJC68: Tender Joint Count – 68 Gelenke; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

Tabelle 4: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Upadacitinib im Vergleich zu Adalimumab

Positive Effekte	Negative Effekte
schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen: minimale Krankheitsaktivität ▪ MDA: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering	-
schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen: Remission gemäß DAPSA: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	
gesundheitsbezogene Lebensqualität: SF-36 MCS und SF-36 PCS jeweils Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	
Fett dargestellte Ergebnisse ergeben sich aus den vom pU mit der schriftlichen Stellungnahme nachgereichten Auswertungen. DAPSA: Disease Activity in Psoriatic Arthritis; MCS: MDA: minimale Krankheitsaktivität; PCS: SF-36: Short Form 36	

Mit den vom pU nachgelieferten Daten ergeben sich im Vergleich zur Dossierbewertung A21-15 [1] Änderungen in der Aussage zum Zusatznutzen von Upadacitinib.

Es zeigen sich ausschließlich positive Effekte von Upadacitinib. In den Kategorien schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen und gesundheitsbezogene Lebensqualität sind dies mehrere Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen mit überwiegend beträchtlichem Ausmaß.

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

2.3 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Upadacitinib aus der Dossierbewertung A21-15 für Fragestellung 1 (bDMARD-naive Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben). Für Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben) ergibt sich keine Änderung im Vergleich zur Dossierbewertung A21-15.

Die nachfolgende Tabelle 5 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Upadacitinib unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A21-15 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 5: Upadacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Upadacitinib (Psoriasis-Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 03.05.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-15_upadacitinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. AbbVie. Upadacitinib (RINVOQ); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 05.05.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/651/#dossier>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V; hier: Wirkstoff Upadacitinib (D-651) – Stenografisches Wortprotokoll – <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/651/#stellungennahmen> [online]. 2021 [Zugriff: 21.05.2021].
4. Abbvie. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1098: Upadacitinib (Psoriasis Arthritis); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung). 2021: [Demnächst verfügbar unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/651/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
5. Healy PJ, Helliwell PS. Measuring clinical enthesitis in psoriatic arthritis: assessment of existing measures and development of an instrument specific to psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 59(5): 686-691. <https://dx.doi.org/10.1002/art.23568>
6. Maksymowych WP, Mallon C, Morrow S et al. Development and validation of the Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) Enthesitis Index. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(6): 948-953. <https://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.084244>
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
8. Higgins JP, White IR, Wood AM. Imputation methods for missing outcome data in meta-analysis of clinical trials. *Clin Trials* 2008; 5(3): 225-239. <https://dx.doi.org/10.1177/1740774508091600>.

Anhang A Responderanalysen

Tabelle 6: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib vs. Adalimumab

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Upadacitinib		Adalimumab		Upadacitinib vs. Adalimumab RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
SELECT-PsA 1					
Morbidity					
FACIT-Fatigue, Verbesserung gegenüber Studienbeginn um ≥ 4 Punkte ^{b, c}	355	202 (56,9)	352	180 (51,1)	1,11 [0,97; 1,28]; 0,125
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
SF-36 PCS (Verbesserung um ≥ 5 Punkte) ^{b, d}	355	246 (69,3)	352	194 (55,1)	1,26 [1,12; 1,41]; < 0,001
SF-36 MCS (Verbesserung um ≥ 5 Punkte) ^{b, e}	355	152 (42,8)	352	115 (32,7)	1,31 [1,08; 1,59]; 0,006
<p>a. RR, 95 %-KI und p-Wert aus einem generalisiertem linearen Modell adjustiert bezüglich DMARD-Behandlung zu Studienbeginn (ja, nein) bzw. ohne Adjustierung (Endpunkte zu Nebenwirkungen)</p> <p>b. fehlende Werte mittels NRI ersetzt</p> <p>c. Skalenspannweite von 0–52</p> <p>d. Skalenspannweite von 7–63</p> <p>e. Skalenspannweite von 6–64</p> <p>DMARD: krankheitsmodifizierende antirheumatische Therapie; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Score; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; PCS: Physical Component Score; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SF-36: Short Form 36</p>					