

IQWiG-Berichte – Nr. 521

**Baricitinib
(Rheumatoide Arthritis) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A17-14
Version: 1.0
Stand: 29.06.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Baricitinib (Rheumatoide Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

31.03.2017

Interne Auftragsnummer:

A17-14

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Jacqueline Detert, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Das IQWiG dankt der medizinisch-fachlichen Beraterin für ihren Beitrag zur Dossierbewertung. Die Beraterin war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Stefan Kobza
- Catharina Brockhaus
- Elke Hausner
- Simone Johner
- Petra Kohlepp
- Miriam Luhn
- Sonja Schiller
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Baricitinib, Arthritis - Rheumatoide, Nutzenbewertung, NCT01710358

Keywords: Baricitinib, Arthritis - Rheumatoid, Benefit Assessment, NCT01710358

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	13
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	15
2.3.1 Eingeschlossene Studien	15
2.4 Fragestellung 1: Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren und mit unzureichendem Ansprechen auf eine Vorbehandlung mit 1 klassischem DMARD	17
2.4.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 1).....	17
2.4.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 1).....	17
2.4.3 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1).....	17
2.5 Fragestellung 2: Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren und mit unzureichendem Ansprechen auf eine Vorbehandlung mit 1 klassischem DMARD	18
2.5.1 Studiencharakteristika (Fragestellung 2).....	18
2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 2).....	24
2.5.2.1 Eingeschlossene Endpunkte (Fragestellung 2)	24
2.5.2.2 Verzerrungspotenzial (Fragestellung 2)	26
2.5.2.3 Ergebnisse (Fragestellung 2)	28
2.5.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren (Fragestellung 2)	37
2.5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 2).....	43
2.5.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Fragestellung 2).....	43
2.5.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen (Fragestellung 2).....	47
2.5.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2).....	50
2.6 Fragestellung 3: Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine Vorbehandlung mit mehreren klassischen DMARDs	51
2.6.1 Studiencharakteristika (Fragestellung 3).....	51
2.6.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 3).....	56

2.6.2.1	Eingeschlossene Endpunkte (Fragestellung 3)	56
2.6.2.2	Verzerrungspotenzial (Fragestellung 3)	56
2.6.2.3	Ergebnisse (Fragestellung 3)	58
2.6.2.4	Subgruppen und andere Effektmodifikatoren (Fragestellung 3)	66
2.6.3	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 3)	67
2.6.3.1	Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Fragestellung 3)	67
2.6.3.2	Gesamtaussage zum Zusatznutzen (Fragestellung 3)	69
2.6.4	Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 3)	70
2.7	Fragestellung 4: Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine Vorbehandlung mit 1 bDMARD oder mehreren bDMARDs	71
2.7.1	Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 4)	71
2.7.2	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 4)	71
2.7.3	Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 4)	71
2.8	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	71
2.9	Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	74
2.9.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A und Modul 3 B, Abschnitt 3.1)	74
2.9.2	Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)	76
2.9.2.1	Fragestellung / Einschlusskriterien	76
2.9.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse	77
2.9.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	80
2.9.2.3.1	Informationsbeschaffung	80
2.9.2.3.2	Studienpool	81
2.9.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
2.9.2.4.1	Studiendesign und Population	81
2.9.2.4.2	Verzerrungspotenzial	82
2.9.2.4.3	Ergebnisse	84
2.9.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	95
2.9.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien	95
2.9.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	95
2.9.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	95
2.9.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	95

2.9.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	96
2.9.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	98
2.9.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	98
2.9.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	98
2.9.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	98
2.9.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	98
3	Kosten der Therapie	99
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A und Modul 3 B, Abschnitt 3.2)	99
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	99
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	99
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	99
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	105
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A und Modul 3 B, Abschnitt 3.3).....	105
3.2.1	Behandlungsdauer	107
3.2.2	Verbrauch	107
3.2.3	Kosten.....	107
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	108
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	108
3.2.6	Versorgungsanteile	109
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	109
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	111
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	111
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	111
4.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	114
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	115
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	118
5	Literatur	120
	Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....	126

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Baricitinib.....	4
Tabelle 3: Baricitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	11
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Baricitinib.....	14
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX.....	15
Tabelle 6: Baricitinib – Übersicht zur Datenverfügbarkeit für die Nutzenbewertung je Fragestellung	16
Tabelle 7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 2).....	19
Tabelle 8: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 2).....	20
Tabelle 9: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation – RCT, direkter Vergleich: Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 2).....	22
Tabelle 10: Vor- und Begleitbehandlung der relevanten Teilpopulation – RCT, direkter Vergleich: Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 2).....	23
Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 2).....	24
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 2)	26
Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 2).....	27
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 2)	29
Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 2).....	31
Tabelle 16: Subgruppen (gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 2)	39
Tabelle 17: Subgruppen (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 2)	40
Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 2)	45
Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX (Fragestellung 2).....	47
Tabelle 20: Baricitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 2)	49
Tabelle 21: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 3).....	52

Tabelle 22: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation – RCT, direkter Vergleich: Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 3).....	54
Tabelle 23: Vor- und Begleitbehandlung der relevanten Teilpopulation – RCT, direkter Vergleich: Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 3).....	55
Tabelle 24: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 3).....	57
Tabelle 25: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 3)	59
Tabelle 26: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 3).....	61
Tabelle 27: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 3)	68
Tabelle 28: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX (Fragestellung 3).....	69
Tabelle 29: Baricitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	72
Tabelle 30: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Baricitinib.....	75
Tabelle 31: Baricitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	112
Tabelle 32: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	114
Tabelle 33: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	115

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACPA	Antikörper gegen citrullinierte Peptide
ACR	American College of Rheumatology
ACR20	Verbesserung der American-College-of-Rheumatology-Kriterien um 20 %
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
bDMARD	biotechnologisch hergestelltes krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum
CDAI	Clinical Disease Activity Index
CRF	Case Report Form
cDMARD	klassisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRP	C-reaktives Protein
DAS	Disease Activity Score
DAS28-hsCRP	Disease-Activity-Score-28-hochsensitives-C-reaktives-Protein
DMARD	krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
EULAR	European League Against Rheumatism
ESR	Erythrozytensedimentationsrate
FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire-Disability Index
hsCRP	hochsensitives C-reaktives Protein
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
KV	Kassenärztliche Vereinigung
LOCF	Last Observation Carried Forward
MCS	Mental Component Summary (psychischer Summenscore)
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MID	Minimal important Difference
mITT-Population	modifizierte Intention-to-treat-Population
mLOCF	modifiziertes Last Observation Carried Forward

Abkürzung	Bedeutung
mTSS	modifizierter Gesamt-Sharp-Score
MTX	Methotrexat
NRI	Non-Responder-Imputation
PAP	Patient Assessment of Pain
PCS	Physical Component Summary (körperlicher Summenscore)
Peto-OR	Peto Odds Ratio
PtGADA	Patient's Global Assessment of Disease Activity
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QIDS-SR ₁₆	Quick Inventory of Depressive Symptomatology
RABBIT	Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SDAI	Simplified Disease Activity Index
SF-36v2	Short Form 36 – Version 2 Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNF	Tumor Necrosis Factor (Tumornekrosefaktor)
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
WPAI-RA	Fragebogen zur Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivitäten: Rheumatoide Arthritis

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 Baricitinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 31.03.2017 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 die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

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, 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 dieser Bewertung 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 Anhang. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.8	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.9	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A und Modul 3 B, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A und Modul 4 B (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: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A und Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A und Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen 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.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Baricitinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 31.03.2017 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Baricitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 krankheitsmodifizierendem Antirheumatikum (DMARD) oder mehreren DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Baricitinib kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) eingesetzt werden.

Der G-BA hat in seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugelassenen Anwendungsgebiet zwischen 4 Patientengruppen unterschieden. Für die Bewertung ergeben sich hieraus 4 Fragestellungen, deren jeweilige Indikation und zweckmäßige Vergleichstherapie in Tabelle 2 dargestellt sind.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Baricitinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}
1	Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren ^c vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 krankheitsmodifizierendem Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen	alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie
2	Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren ^c , die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 krankheitsmodifizierendem Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen	bDMARD in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit
3	Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen	bDMARD in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit
4	Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs ansprachen	Wechsel der bDMARD-Therapie (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab; in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie Je nach Vortherapie sollte ein Wechsel des Wirkprinzips erwogen werden.
<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: Nach einer Vortherapie mit bereits 2 Wirkstoffen einer Klasse ist eine Fortführung der Therapie mit der gleichen Wirkstoffklasse anhand der zugrunde liegenden medizinischen Rationale zu begründen.</p> <p>c: 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</p> <p>bDMARD: biotechnologisch hergestelltes krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; DAS: Disease Activity Score; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Der pU folgt der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Ergebnisse

Studienpool

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Baricitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht aus der RCT JADV (vom pU auch als RA-BEAM bezeichnet). In der Studie wurde Baricitinib + MTX mit Adalimumab + MTX verglichen. Die Studie JADV ist aufgrund ihres Designs und der eingeschlossenen Patienten geeignet, anhand von Teilpopulationen Aussagen zum Zusatznutzen von Baricitinib für die Fragestellungen 2 und 3 abzuleiten.

Für die **Fragestellungen 1 und 4** liegt keine direkte Evidenz für die Nutzenbewertung von Baricitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellungen 2 und 3

Studiencharakteristika

Die Studie JADV ist eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde, parallele Studie der Phase III zum Vergleich von Baricitinib + MTX mit Adalimumab + MTX. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die ein unzureichendes Ansprechen gegenüber MTX gezeigt haben und zuvor keine Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) erhalten hatten. Die Patienten wurden einer Behandlung mit Baricitinib oder Adalimumab oder Placebo im Verhältnis 3:2:3 zugeteilt. Die Stratifizierung erfolgte nach Region und Gelenkerosionsstatus. Bei allen Patienten lagen ungünstige Prognosefaktoren vor.

Die Behandlung mit Baricitinib und Adalimumab erfolgte zulassungsgemäß. In beiden Armen wurde die individuelle stabile MTX-Dosis der letzten 8 Wochen vor Studieneinschluss fortgeführt.

Die geplante Behandlungszeit betrug 52 Wochen. Ab Woche 16 erhielten in beiden Armen Patienten mit unzureichendem Ansprechen eine Rescue-Therapie. Die Rescue-Therapie bestand bis Woche 52 aus Baricitinib.

Relevante Teilpopulationen für die Fragestellungen 2 und 3

Für die Fragestellung 2 ist die Teilpopulation der Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren relevant, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 cDMARD ansprachen. Diese relevante Teilpopulation der Studie JADV (Patienten, die ausschließlich gegenüber dem cDMARD MTX ein unzureichendes Ansprechen gezeigt haben) umfasst 243 Patienten im Interventionsarm und 153 Patienten im Vergleichsarm.

Für die Fragestellung 3 ist die Teilpopulation der Patienten der Studie JADV relevant, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren cDMARDs ansprachen. Außerdem durften die Patienten dieser relevanten Teilpopulation während der Studie nicht

mit mehreren cDMARDs behandelt worden sein. Diese relevante Teilpopulation umfasst 170 Patienten im Interventionsarm und 124 Patienten im Vergleichsarm.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial wird auf Studienebene als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für die Fragestellungen 2 und 3 für den Endpunkt Remission als niedrig eingestuft. Für alle weiteren herangezogenen Endpunkte, für die Auswertungen für die relevanten Teilpopulationen vorlagen, wird es als hoch eingestuft.

Ergebnisse zu Fragestellung 2: Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren und mit unzureichendem Ansprechen auf eine Vorbehandlung mit 1 klassischem DMARD

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Baricitinib liegt 1 relevante Studie vor. Für den Endpunkt Remission kann daher in Anbetracht des niedrigen Verzerrungspotenzials maximal ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Für alle weiteren Endpunkte können wegen des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Mortalität

- Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

- Remission (Simplified Disease Activity Index [SDAI] $\leq 3,3$)
- niedrige Krankheitsaktivität (Disease-Activity-Score-28-hochsensitives-C-reaktives-Protein [DAS28-hsCRP] $\leq 3,2$)
- körperlicher Funktionsstatus (Health Assessment Questionnaire-Disability Index [HAQ-DI])
- Anzahl druckschmerzhafter Gelenke
- Anzahl geschwollener Gelenke
- Morgensteifigkeit

Für die Endpunkte Remission (SDAI $\leq 3,3$), niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-hsCRP $\leq 3,2$), körperlicher Funktionsstatus (Verbesserung im HAQ-DI um $\geq 0,22$ Punkte), Anzahl druckschmerzhafter Gelenke, Anzahl geschwollener Gelenke und Morgensteifigkeit zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter oder relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- Schmerz (visuelle Analogskala [VAS])

Für den Endpunkt Schmerz (VAS) zeigt sich für die mittlere Veränderung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bei diesem Endpunkt liegt jedoch ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Männer ergibt sich für den Endpunkt Schmerz (VAS) ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX. Für Frauen ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit für Frauen nicht belegt.

- Krankheitsaktivität (VAS)

Für den Endpunkt Krankheitsaktivität (VAS) zeigt sich für die mittlere Veränderung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Baricitinib + MTX. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) liegt dabei nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Bei diesem Endpunkt liegt jedoch ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Männer ergibt sich für den Endpunkt Krankheitsaktivität (VAS) ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX. Für Frauen ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit für Frauen nicht belegt.

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

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich für die mittlere Veränderung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Baricitinib + MTX. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-KI liegt dabei nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Bei diesem Endpunkt liegt jedoch ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patienten < 65 Jahre ergibt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX. Für Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit für Patienten ≥ 65 Jahre nicht belegt.

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

Der pU legt für den Endpunkt Fatigue (FACIT-F) keine Auswertungen für die relevante Teilpopulation vor. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Für den körperlichen und den psychischen Summenscore des SF-36v2 akut (Verbesserung um ≥ 5 Punkte) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

- schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für den Endpunkt SUE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Baricitinib + MTX. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX.

- Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)
- Infektionen
- schwerwiegende Infektionen

Für die Endpunkte Abbruch wegen UE (Therapieabbruch wegen UE, ohne Todesfälle), Infektionen und schwerwiegende Infektionen (UE beziehungsweise SUE der Systemorganklasse [SOC] „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

- weitere spezifische UE

Für die Auswahl weiterer spezifischer UE liegen im Dossier für die relevante Teilpopulation keine verwertbaren Daten vor.

Fragestellung 2: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In der Gesamtschau ergeben sich positive und negative Effekte. Auf der negativen Seite liegt in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen (SUE) ein höherer Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich vor. Dem gegenüber steht auf der Seite der positiven Effekte in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen für Männer (Schmerz [VAS] und Krankheitsaktivität [VAS]) und für Patienten < 65 Jahre (Gesundheitszustand [EQ-5D VAS]) ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar. Diese Effekte wiegen in den jeweiligen Subgruppen den höheren Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich nicht auf.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 cDMARD (inklusive MTX) ansprechen und ungünstige Prognosefaktoren aufweisen, einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Baricitinib gegenüber Adalimumab.

Ergebnisse für Fragestellung 3: Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine Vorbehandlung mit mehreren klassischen DMARDs

Mortalität

- Gesamtmortalität

Bis Behandlungswoche 52 sind in keiner der beiden Behandlungsgruppen Todesfälle aufgetreten. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

- Remission (SDAI \leq 3,3)
- niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-hsCRP \leq 3,2)
- körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)
- Anzahl druckschmerzhafter Gelenke
- Anzahl geschwollener Gelenke
- Schmerz (VAS)
- Krankheitsaktivität (VAS)
- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)
- Morgensteifigkeit

Für die aufgezählten Endpunkte zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter oder relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- Fatigue (FACIT-F)

Der pU legt für den Endpunkt Fatigue (FACIT-F) keine Auswertungen für die relevante Teilpopulation vor. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- SF-36v2 akut – körperlicher Summenscore
- SF-36v2 akut – psychischer Summenscore

Für den körperlichen und den psychischen Summenscore des SF-36v2 akut (Verbesserung um ≥ 5 Punkte) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

- SUE
- Abbruch wegen UE
- Infektionen
- schwerwiegende Infektionen

Für die Endpunkte SUE, Abbruch wegen UE (Therapieabbruch wegen UE), Infektionen und schwerwiegende Infektionen (UE beziehungsweise SUE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

- weitere spezifische UE

Für die Auswahl weiterer spezifischer UE liegen im Dossier für die relevante Teilpopulation keine verwertbaren Daten vor.

Fragestellung 3: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In der Gesamtschau ergeben sich weder positive noch negative Effekte. Für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren cDMARDs (inklusive MTX) ansprachen, ergibt sich daraus kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

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

Tabelle 3: Baricitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren ^c vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 krankheitsmodifizierendem Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen	alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie	Zusatznutzen nicht belegt
2	Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren ^c , die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 krankheitsmodifizierendem Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen ^d	bDMARD in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen
3	Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen	bDMARD in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit	Zusatznutzen nicht belegt
4	Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs ansprachen	Wechsel der bDMARD-Therapie (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab; in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie Je nach Vortherapie sollte ein Wechsel des Wirkprinzips erwogen werden.	Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Baricitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fortsetzung)

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: Nach einer Vortherapie mit bereits 2 Wirkstoffen einer Klasse ist eine Fortführung der Therapie mit der gleichen Wirkstoffklasse anhand der zugrunde liegenden medizinischen Rationale zu begründen.

c: 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

d: Laut Fachinformation ist Baricitinib auch für Patienten zugelassen, die eine vorangegangene Behandlung mit einem DMARD nicht vertragen haben. Die relevante Teilpopulation der eingeschlossenen Studie zur Bewertung des Zusatznutzens (ausschließlich Patienten, die ein unzureichendes Ansprechen gegenüber MTX gezeigt haben) deckt somit das Anwendungsgebiet nicht vollständig ab. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patienten übertragen werden können, die eine vorangegangene Behandlung mit einem DMARD nicht vertragen haben.

bDMARD: biotechnologisch hergestelltes krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; DAS: Disease Activity Score; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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 Baricitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 krankheitsmodifizierendem Antirheumatikum (DMARD) oder mehreren DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Baricitinib kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) eingesetzt werden.

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

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Baricitinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}
1	Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren ^c vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 krankheitsmodifizierendem Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen	alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie
2	Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren ^c , die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 krankheitsmodifizierendem Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen	bDMARD in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit
3	Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen	bDMARD in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit
4	Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs ansprachen	Wechsel der bDMARD-Therapie (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab; in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie Je nach Vortherapie sollte ein Wechsel des Wirkprinzips erwogen werden.
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: Nach einer Vortherapie mit bereits 2 Wirkstoffen einer Klasse ist eine Fortführung der Therapie mit der gleichen Wirkstoffklasse anhand der zugrunde liegenden medizinischen Rationale zu begründen. c: 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 bDMARD: biotechnologisch hergestelltes krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; DAS: Disease Activity Score; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Der pU folgt der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Baricitinib (Stand zum 02.02.2017)
- bibliografische Recherche zu Baricitinib (letzte Suche am 02.02.2017)
- Suche in Studienregistern zu Baricitinib (letzte Suche am 02.02.2017)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Baricitinib (letzte Suche am 13.04.2017)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

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

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

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
JADV ^b (RA-BEAM)	ja	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war
 b: Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
 MTX: Methotrexat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Baricitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht aus der RCT JADV (vom pU auch als RA-BEAM bezeichnet) und stimmt mit dem Studienpool des pU überein. In der Studie wurde Baricitinib + MTX mit Adalimumab + MTX verglichen. Die Studie JADV ist aufgrund ihres Designs und der eingeschlossenen Patienten geeignet, anhand von Teilpopulationen Aussagen zum Zusatznutzen von Baricitinib für die Fragestellungen 2 und 3 abzuleiten (siehe auch Abschnitte 2.5 und 2.6).

Für die Fragestellungen 2 und 3 werden ausschließlich die Ergebnisse der jeweils relevanten Teilpopulation dargestellt und für die Nutzenbewertung herangezogen. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab. Der pU präsentiert zusätzlich die Ergebnisse der modifizierten Intention-to-treat-Population (mITT-Population) und leitet bei fehlender Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Teilpopulationen auf Endpunktebene den Zusatznutzen auf

Basis der mITT-Population ab. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.9.2.8.2).

Für die Fragestellungen 1 und 4 liegt – übereinstimmend mit den Angaben des pU – keine direkte Evidenz für die Nutzenbewertung von Baricitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Eine Übersicht über die vom pU vorgelegten Daten zu den verschiedenen Fragestellungen der Nutzenbewertung zeigt Tabelle 6.

Tabelle 6: Baricitinib – Übersicht zur Datenverfügbarkeit für die Nutzenbewertung je Fragestellung

Fragestellung	Population	vorgelegte Daten
1	Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren ^a vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 krankheitsmodifizierendem Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen	-
2	Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren ^a , die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 krankheitsmodifizierendem Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen	RCT (Teilpopulation ^b der Studie JADV)
3	Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen	RCT (Teilpopulation ^c der Studie JADV)
4	Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs ansprachen	-
a: 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 b: vom pU im Dossier als Subpopulation A2 bezeichnet c: vom pU im Dossier als Subpopulation A3 bezeichnet bDMARD: biotechnologisch hergestelltes krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; DAS: Disease Activity Score; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; MTX: Methotrexat; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Abschnitt 2.5.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie zu der Fragestellung 2, die für die Fragestellung 3 identisch ist.

2.4 Fragestellung 1: Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren und mit unzureichendem Ansprechen auf eine Vorbehandlung mit 1 klassischem DMARD

2.4.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 1)

Der pU legt für Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 DMARD (klassische DMARDs [cDMARDs], inklusive MTX) ansprechen, keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Baricitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.4.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 1)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Baricitinib bei Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 cDMARD (inklusive MTX) ansprechen, legt der pU keine Daten vor. Ein Zusatznutzen von Baricitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für diese Patienten damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der für Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 cDMARD (inklusive MTX) ansprechen, keinen Zusatznutzen beansprucht.

2.4.3 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1)

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU für die Fragestellung 1 keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorlegt.

2.5 Fragestellung 2: Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren und mit unzureichendem Ansprechen auf eine Vorbehandlung mit 1 klassischem DMARD

2.5.1 Studiencharakteristika (Fragestellung 2)

Tabelle 7 und Tabelle 8 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 2)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
JADV	RCT, doppelblind, parallel	<p>Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis,</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ die ein unzureichendes Ansprechen gegenüber MTX gezeigt haben, ▪ die zuvor keine Therapie mit bDMARDs erhalten hatten, ▪ die über mindestens 12 Wochen vor Studieneinschluss mit MTX behandelt worden sind, davon mindestens 8 Wochen vor Studieneinschluss mit einer oralen Dosis von 7,5 bis 25 mg / Woche (oder äquivalenter injizierbarer Dosis), ▪ deren letzter CRP- oder hsCRP-Wert – sofern verfügbar – ≥ 6 mg/l betragen hat und ▪ deren eGFR ≥ 40 ml/min/1,73 m² betragen hat. <p>Patienten, die Kortikosteroide in einer Dosis von > 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent erhielten, waren ausgeschlossen.</p>	<p>Baricitinib + MTX^b (N = 488)^c</p> <p>Adalimumab + MTX^d (N = 330)</p> <p>Placebo + MTX^e (N = 489)^{c, f}</p> <p>Davon relevante Teilpopulation^g: Baricitinib + MTX (n = 243)</p> <p>Adalimumab + MTX (n = 153)</p>	<p>Screening: 3 bis 42 Tage vor Randomisierung</p> <p>Behandlung: 52 Wochen^h</p> <p>Nachbeobachtung (für Patienten, die nicht an der Extensionsstudie JADY teilnahmen): 28 Tage</p>	<p>335 Studienzentren in Argentinien, Belgien, China, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Großbritannien, Japan, Kanada, Kroatien, Lettland, Litauen, Mexiko, Niederlande, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, Schweiz, Slowakei, Slowenien, Spanien, Südafrika, Südkorea, Taiwan, Tschechische Republik, Ungarn, Vereinigte Staaten von Amerika</p> <p>10/2012–09/2015</p>	<p>primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anteil Patienten mit ACR20 von Studienbeginn bis Woche 12 im Vergleich zu Placebo <p>sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Morbidität ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ UE
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: In diesem Arm erhielten zu Studienbeginn 74 Patienten mindestens ein weiteres cDMARD.</p> <p>c: Ein Patient dieses Arms wurde nicht behandelt.</p> <p>d: In diesem Arm erhielten zu Studienbeginn 53 Patienten mindestens ein weiteres cDMARD.</p> <p>e: In diesem Arm erhielten zu Studienbeginn 89 Patienten mindestens ein weiteres cDMARD.</p> <p>f: Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>g: Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 cDMARD ansprechen</p> <p>h: Patienten, die Placebo + MTX zugeteilt wurden, wurden zu Woche 24 auf Baricitinib + MTX umgestellt.</p> <p>ACR20: Verbesserung der American-College-of-Rheumatology-Kriterien um 20 %; bDMARD: biotechnologisch hergestelltes krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; cDMARD: klassisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; CRP: C-reaktives Protein; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; hsCRP: hochsensitives C-reaktives Protein; MTX: Methotrexat; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 8: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich:
 Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 2)

Studie	Intervention	Vergleich	Vor- und Begleitmedikation
JADV	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Baricitinib 2 oder 4 mg oral (eine Tablette) täglich von Woche 0-52 (nierenfunktionsabhängig: 2 mg bei eGFR ≥ 40 ml/min/1,73 m² und < 60 ml/min/1,73 m²; 4 mg bei eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²) ▪ Placebo subkutan (Injektion) alle 2 Wochen von Woche 0-50 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Adalimumab 40 mg subkutan (Injektion) alle 2 Wochen von Woche 0-50 ▪ Placebo oral (eine Tablette) täglich von Woche 0-52 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ cDMARD-Therapie <ul style="list-style-type: none"> ▫ MTX: Fortführung der individuellen stabilen Dosis der letzten 8 Wochen vor Studieneinschluss (7,5-25 mg) oral (Kapsel) oder subkutan (Injektion) wöchentlich, wobei die Dosis aus Sicherheitsgründen angepasst werden darf ▫ NSAIDs erlaubt (bei stabiler Dosis in den letzten 6 Wochen vor geplanter Randomisierung); Dosisreduktion und Absetzen erlaubt^c ▫ Analgetika-Fortführung (ohne Dosiserhöhung) erlaubt; Dosisreduktion und Absetzen erlaubt^c ▫ Prednison (oder Äquivalent) bis 10 mg täglich erlaubt bei stabiler Dosis von 6 Wochen vor Randomisierung bis über die Behandlungsphase^c
<p>Im Interventions- und Vergleichsarm erhalten ab Woche 16 Patienten mit unzureichendem Ansprechen eine Rescue-Therapie^a. In der Rescue-Therapie erhalten diese Patienten bis Woche 52 Baricitinib oral (1 Tablette) täglich^b. Subkutane Injektionen von Placebo beziehungsweise Adalimumab finden in der Rescue-Therapie nicht mehr statt.</p>			
<p>a: Ein unzureichendes Ansprechen zu Woche 16 ist definiert als das Fehlen einer Verbesserung um mindestens 20 % in sowohl TJC als auch SJC zu sowohl Woche 14 als auch Woche 16 im Vergleich zu Studienbeginn. Zu Woche 16 ordnet das IVRS basierend auf TJC- und SJC-Werten die Rescue-Therapie zu. Nach Woche 16 wird die Rescue-Therapie nach Ermessen des Untersuchers basierend auf TJC- und SJC-Werten angeboten.</p> <p>b: Baricitinib-Dosierung niereenfunktionsabhängig 2 oder 4 mg</p> <p>c: Ab der Rescue-Therapie sind neue NSAIDs und Analgetika und Kortikosteroide oder Dosiserhöhungen bestehender NSAIDs und Analgetika und Kortikosteroide erlaubt.</p> <p>cDMARD: klassisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; IVRS: Interactive Voice Response System; MTX: Methotrexat; NSAID: nicht steroidaler Entzündungshemmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SJC: Anzahl der geschwollenen Gelenke; TJC: Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke; vs.: versus</p>			

Die Studie JADV ist eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde, parallele Studie der Phase III. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die ein unzureichendes Ansprechen gegenüber MTX gezeigt haben und zuvor keine Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) erhalten hatten.

Insgesamt wurden 1307 Patienten auf die Arme Baricitinib + MTX (488 Patienten), Adalimumab + MTX (330 Patienten) und Placebo + MTX (489 Patienten) randomisiert. Die Stratifizierung der Patienten erfolgte nach Region (USA, Kanada und Rest der Welt; Zentral-

und Südamerika und Mexiko; Europa; Asien) und Gelenkerosionsstatus (1 bis 2 Gelenkerosionen und Seropositivität; mindestens 3 Gelenkerosionen).

Im Interventionsarm wurde Baricitinib zulassungsgemäß 1-mal täglich als Tablette oral verabreicht, alle 2 Wochen erfolgte eine subkutane Placebo-Injektion. Im Vergleichsarm erfolgte zulassungsgemäß alle 2 Wochen eine subkutane Adalimumab-Injektion, 1-mal täglich wurde Placebo als Tablette oral verabreicht. In beiden Armen wurde die individuelle stabile MTX-Dosis der letzten 8 Wochen vor Studieneinschluss fortgeführt.

Die geplante Behandlungszeit betrug 52 Wochen. Ab Woche 16 erhielten in beiden Armen Patienten mit unzureichendem Ansprechen eine Rescue-Therapie. Die Rescue-Therapie bestand bis Woche 52 aus Baricitinib oral (1 Tablette) täglich. Subkutane Injektionen von Placebo (Interventionsarm) beziehungsweise Adalimumab (Vergleichsarm) fanden in der Rescue-Therapie nicht mehr statt.

Der primäre Endpunkt der Studie JADV war die Verbesserung der American-College-of-Rheumatology(ACR)-Kriterien um 20 % (ACR20) von Studienbeginn bis Woche 12. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (UE) erhoben.

Relevante Teilpopulation für Fragestellung 2 und herangezogener Datenschnitt

Für die Fragestellung 2 ist die Teilpopulation der Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren relevant, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 cDMARD ansprachen. Somit umfasst die relevante Teilpopulation der Studie JADV die Patienten, die ausschließlich gegenüber dem cDMARD MTX ein unzureichendes Ansprechen gezeigt haben (zu den Prognosefaktoren der Patienten siehe Abschnitt Patientencharakteristika). Diese relevante Teilpopulation umfasst 243 Patienten im Interventionsarm und 153 Patienten im Vergleichsarm. Der Arm, in dem Placebo + MTX verabreicht wurden, ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.

Der pU liefert für die relevante Teilpopulation Ergebnisse für die Datenschnitte zu Woche 24 und zu Woche 52. Da es sich bei der rheumatoiden Arthritis um eine chronische Erkrankung mit Langzeittherapie handelt, wurde für die vorliegende Nutzenbewertung der Datenschnitt zu Woche 52 herangezogen.

Patientencharakteristika

Tabelle 9 und Tabelle 10 zeigen die Charakteristika der Patienten in der relevanten Teilpopulation der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation – RCT, direkter Vergleich:
Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 2)

Studie Charakteristika Kategorie	Baricitinib + MTX	Adalimumab + MTX
JADV	N ^a = 243	N ^a = 153
Alter [Jahre], MW (SD)	54,3 (12,0)	53,7 (12,0)
Geschlecht [w / m], %	73,7 / 26,3	68,6 / 31,4
Region, n (%)		
Zentral- und Südamerika und Mexiko	92 (37,9)	56 (36,6)
Osteuropa	42 (17,3)	22 (14,4)
Japan	32 (13,2)	28 (18,3)
USA und Kanada	28 (11,5)	18 (11,8)
Westeuropa	20 (8,2)	11 (7,2)
Asien (ohne Japan)	6 (2,5)	2 (1,3)
Rest der Welt	23 (9,5)	16 (10,5)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Jahre], MW (SD)	7,7 (8,9)	6,8 (7,9)
Funktionsstatus [HAQ-DI], MW (SD)	1,68 (0,71)	1,63 (0,69)
Anzahl druckschmerzhafter Gelenke ^b , MW (SD)	24,7 (13,5)	25,3 (14,3)
Anzahl geschwollener Gelenke ^c , MW (SD)	14,7 (7,9)	16,4 (10,6)
Rheumafaktor-Status, n (%)		
positiv	220 (90,5)	133 (86,9)
negativ	23 (9,5)	20 (13,1)
ACPA-Status, n (%)		
positiv	213 (87,7)	135 (88,2)
negativ	25 (10,3)	18 (11,8)
unbestimmt	5 (2,1)	0 (0)
DAS28-hsCRP, n (%)		
≤ 3,2	0 (0)	0 (0)
> 3,2 bis ≤ 5,1	54 (22,3)	32 (21,1)
> 5,1	188 (77,7)	120 (78,9)
Nierenfunktion [eGFR], n (%)		
< 60 ml/min/1,73 m ²	10 (4,1)	6 (3,9)
≥ 60 ml/min/1,73 m ²	233 (95,9)	147 (96,1)
Knochengelenkerosions-Score ^d , MW (SD)	23,3 (29,3)	23,9 (26,1)
Gelenkverengungs-Score ^e , MW (SD)	16,0 (24,4)	15,0 (22,5)
Patienten mit Therapieanpassung ^f , n (%)	21 (8,6)	24 (15,7)
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%)	29 (11,9) ^g	22 (14,4) ^g

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation – RCT, direkter Vergleich: Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

<p>a: Anzahl ausgewerteter Patienten in relevanter Teilpopulation. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant. b: basierend auf 68 Gelenken c: basierend auf 66 Gelenken d: basierend auf dem Schweregrad der Erosion in 32 Gelenken der Hände und 12 Gelenken der Füße e: basierend auf dem Schweregrad der Gelenkverengung in 30 Gelenken beider Hände und 12 Gelenken beider Füße f: Ab Woche 16 erhielten Patienten mit unzureichendem Ansprechen eine Rescue-Therapie. g: eigene Berechnung ACPA: Antikörper gegen citrullinierte Peptide; DAS: Disease Activity Score; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; hsCRP: hochsensitives C-reaktives Protein; k. A.: keine Angabe; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich</p>

Tabelle 10: Vor- und Begleitbehandlung der relevanten Teilpopulation – RCT, direkter Vergleich: Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 2)

Studie Charakteristika Kategorie	Baricitinib + MTX	Adalimumab + MTX
JADV	N ^a = 243	N ^a = 153
Vorbehandlung: Anzahl der cDMARDs, n (%)		
1 ^b	243 (100)	153 (100)
2 (inklusive MTX)	0 (0)	0 (0)
≥ 3 (inklusive MTX)	0 (0)	0 (0)
Begleitbehandlung zu Studienbeginn		
MTX-Dosis [mg/Woche], MW (SD)	15,2 (4,2)	15,2 (4,4)
Kortikosteroide		
n (%)	127 (52,3)	93 (60,8)
Dosis [mg/Tag], MW (SD) ^c	5,9 (2,5)	6,4 (2,4)
<p>a: Anzahl ausgewerteter Patienten in relevanter Teilpopulation b: Bei allen Patienten der Studie JADV lag gemäß Einschlusskriterien ein unzureichendes Ansprechen gegenüber MTX vor. Bei Patienten der relevanten Teilpopulation lag keine Vorbehandlung mit weiteren cDMARDs vor. c: Auswertung von Patienten mit Kortikosteroidbehandlung zu Studienbeginn cDMARD: klassisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus</p>		

Die Patientencharakteristika waren zwischen den Armen der Studie JADV in der relevanten Teilpopulation insgesamt ausgewogen. Die Patienten waren im Mittel 54 Jahre alt. Es wurden in beiden Armen deutlich mehr Frauen (69 bis 74 %) als Männer eingeschlossen, was die höhere Prävalenz der rheumatoiden Arthritis bei Frauen widerspiegelt [3].

Ein deutlich überwiegender Anteil an Patienten war seropositiv (positiver Rheumafaktor- und / oder positiver Antikörper-gegen-citrullinierte-Peptide[ACPA]-Serostatus). So geht aus zusätzlichen Analysen in Modul 5 hervor, dass im Interventionsarm 227 (93,4 %) und im Vergleichsarm 144 (94,1 %) der Patienten seropositiv waren. Alle Patienten wiesen eine mittelschwere bis hohe Krankheitsaktivität auf (Disease-Activity-Score-28-hochsensitives-C-reaktives-Protein [DAS28-hsCRP] > 3,2). Die Verteilung dieser Krankheitsmerkmale zeigt, dass es sich in beiden Studienarmen um Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren handelt.

Im Interventionsarm erhielten 8,6 % und im Vergleichsarm 15,7 % der Patienten ab Woche 16 eine Therapieanpassung aufgrund unzureichenden Ansprechens (Rescue-Therapie). Diese Therapieanpassungen wurden bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials berücksichtigt. Es liegen keine Angaben zu Therapieabbrüchen für die relevante Teilpopulation vor.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 11 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich:
 Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 2)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
JADV	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

MTX: Methotrexat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

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

2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 2)

2.5.2.1 Eingeschlossene Endpunkte (Fragestellung 2)

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.9.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Remission
 - niedrige Krankheitsaktivität
 - Anzahl druckschmerzhafter Gelenke
 - Anzahl geschwollener Gelenke
 - Schmerz, gemessen anhand einer visuellen Analogskala (VAS)
 - Krankheitsaktivität, gemessen anhand einer VAS
 - Gesundheitszustand, gemessen anhand der European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D) VAS
 - Morgensteifigkeit, gemessen anhand der Dauer
 - Fatigue, gemessen anhand des Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F)
 - körperlicher Funktionsstatus, gemessen anhand des Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen über den körperlichen und psychischen Summenscore des Short Form 36 – Version 2 Health Survey (SF-36v2) akut
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UE (SUE)
 - Abbruch wegen UE
 - Infektionen
 - schwerwiegende Infektionen
 - gegebenenfalls weitere spezifische UE

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht und für den Endpunkt Fatigue für die relevante Teilpopulation keine Auswertungen vorlegt (siehe Abschnitt 2.9.2.4.3).

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte Daten für die relevante Teilpopulation der eingeschlossenen Studie zur Verfügung stehen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 2)

Studie	Endpunkte															
	Gesamtmortalität	Remission (SDAI \leq 3,3)	Niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-hsCRP \leq 3,2)	Anzahl druckschmerzhafter Gelenke ^a	Anzahl geschwollener Gelenke ^a	Schmerz (VAS)	Krankheitsaktivität (VAS)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Morgensteifigkeit	Fatigue (FACIT-F)	Körperlicher Funktionsstatus ^b (HAQ-DI)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2 akut)	SUE	Abbruch wegen UE	Infektionen ^c	Schwerwiegende Infektionen ^d
JADV	j	j	j	j	j	j	j	j	j ^e	n ^f	j	j	j	j	j	j
a: basierend auf 28 Gelenken b: einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens c: UE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ d: SUE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ e: nur für Patienten, für die zu Studienbeginn ein per ePRO-Tablet erhobener Wert zur Dauer in Minuten vorliegt f: keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden DAS: Disease Activity Score; ePRO: electronic Patient-Reported Outcome; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; hsCRP: hochsensitives C-reaktives Protein; j: ja; MTX: Methotrexat; n: nein; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SDAI: Simplified Disease Activity Index; SF-36v2: Short Form 36 – Version 2 Health Survey; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus																

2.5.2.2 Verzerrungspotenzial (Fragestellung 2)

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 2)

Studie	Studienbene	Endpunkte																
		Gesamtmortalität	Remission (SDAI \leq 3,3)	Niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-hsCRP \leq 3,2)	Anzahl druckschmerzhafter Gelenke ^a	Anzahl geschwollener Gelenke ^a	Schmerz (VAS)	Krankheitsaktivität (VAS)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Morgensteifigkeit	Fatigue (FACIT-F)	Körperlicher Funktionsstatus ^b (HAQ-DI)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2 akut)	SUE	Abbruch wegen UE	Infektionen ^c	Schwerwiegende Infektionen ^d	
JADV	N	H ^e	N	H ^f	H ^f	H ^f	H ^f	H ^f	H ^f	H ^f	H ^e	- ^g	H ^e	H ^f	H ^e	H ^e	H ^e	H ^e

a: basierend auf 28 Gelenken
 b: einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens
 c: UE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“
 d: SUE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“
 e: unklarer Anteil mittels LOCF ersetzter Werte
 f: hoher Anteil mittels LOCF beziehungsweise NRI ersetzter Werte im Interventionsarm (18,5 %) und im Vergleichsarm (28,8 %)
 g: Der pU legt für diesen Endpunkt keine Auswertungen für die relevante Teilpopulation vor.
 DAS: Disease Activity Score; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions;
 FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; H: hoch; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; hsCRP: hochsensitives C-reaktives Protein; LOCF: Last Observation Carried Forward; MTX: Methotrexat; N: niedrig; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SDAI: Simplified Disease Activity Index; SF-36v2: Short Form 36 – Version 2 Health Survey;
 SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis;
 VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt Remission – in Übereinstimmung mit der Einschätzung des pU – als niedrig eingestuft. Für alle weiteren Endpunkte, für die Auswertungen für die relevante Teilpopulation vorlagen, wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Für die Endpunkte Gesamtmortalität, Morgensteifigkeit, SUE, Abbruch wegen UE, Infektionen und schwerwiegende Infektionen wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft, da der Anteil mittels Last Observation Carried Forward (LOCF) ersetzter Werte für diese Endpunkte unklar ist. Für die Endpunkte Anzahl druckschmerzhafter Gelenke, Anzahl geschwollener Gelenke, Schmerz (VAS), Krankheitsaktivität (VAS) und

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft, da der Anteil mittels LOCF ersetzter Werte im Interventionsarm (18,5 %) und im Vergleichsarm (28,8 %) hoch ist. Für die Endpunkte niedrige Krankheitsaktivität ($\text{DAS28-hsCRP} \leq 3,2$), körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens (HAQ-DI) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2 akut) wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft, da der Anteil mittels Non-Responder-Imputation (NRI) ersetzter Werte für diese Endpunkte im Interventionsarm (18,5 %) und im Vergleichsarm (28,8 %) hoch ist. Die Einschätzungen des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene weichen von denen des pU ab, der für diese Endpunkte – mit Ausnahme des Endpunkts schwerwiegende Infektionen, den der pU nicht heranzieht – das Verzerrungspotenzial als niedrig einstuft.

Eine ausführliche Begründung zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials befindet sich in Abschnitt 2.9.2.4.2.

2.5.2.3 Ergebnisse (Fragestellung 2)

Tabelle 14 und Tabelle 15 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Baricitinib + MTX mit Adalimumab + MTX bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis zusammen, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 cDMARD (inklusive MTX) ansprachen und ungünstige Prognosefaktoren aufweisen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Das Peto Odds Ratio (Peto-OR) bietet in bestimmten Situationen (siehe Abschnitt 2.9.2.2) eine gute Approximation des relativen Risikos (RR). Daher wird in diesen Situationen das Peto-OR als Schätzer für das RR berechnet und zur Bewertung verwendet.

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 2)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Baricitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX RR ^a [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
JADV (Woche 52)					
Mortalität					
Gesamt mortalität	243	2 (0,8)	153	1 (0,7)	Peto-OR: 1,25 [0,12; 12,87]; 0,919 ^b
Morbidität					
Remission (SDAI ≤ 3,3)	243	54 (22,2)	153	30 (19,6)	1,16 [0,78; 1,71]; 0,464 ^c
niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-hsCRP ≤ 3,2)	243	139 (57,2)	153	76 (49,7)	1,14 [0,95; 1,38]; 0,161 ^c
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI ^d)	243	163 (67,1)	153	90 (58,8)	1,11 [0,95; 1,29]; 0,180 ^c
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
SF-36v2 akut					
körperlicher Summenscore ^e	243	156 (64,2)	153	82 (53,6)	1,16 [0,98; 1,38]; 0,086 ^c
psychischer Summenscore ^e	243	90 (37,0)	153	44 (28,8)	1,28 [0,96; 1,72]; 0,098 ^c
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)	243	173 (71,2)	153	110 (71,9)	-
SUE	243	21 (8,6)	153	4 (2,6)	3,31 [1,16; 9,45]; 0,016 ^b
Abbruch wegen UE ^f	243	14 (5,8)	153	7 (4,6)	1,26 [0,52; 3,05]; 0,653 ^b
Infektionen ^g	243	100 (41,2)	153	57 (37,3)	1,10 [0,86; 1,43]; 0,573 ^b
schwerwiegende Infektionen ^h	243	5 (2,1) ⁱ	153	2 (1,3) ⁱ	1,57 [0,31; 8,01] ^j ; 0,653 ^b

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

a: sofern nicht anders angegeben
b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [4])
c: laut Angabe des pU berechnet per logistischem Regressionsmodell, fehlende Daten wurden mittels NRI imputiert
d: Patienten mit Verbesserung um $\geq 0,22$ Punkte
e: Patienten mit Verbesserung um ≥ 5 Punkte
f: Therapieabbruch wegen UE, ohne Todesfälle
g: UE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“
h: SUE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“
i: eigene Berechnung
j: eigene Berechnung von Effekt und KI (asymptotisch)
DAS: Disease Activity Score; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index;
hsCRP: hochsensitives C-reaktives Protein; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NRI: Non-Responder-Imputation;
Peto-OR: Peto Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SDAI: Simplified Disease Activity Index; SF-36v2: Short Form 36 – Version 2 Health Survey; SOC: Systemorganklasse;
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidity, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 2)

Studie Endpunkt- kategorie	Baricitinib + MTX			Adalimumab + MTX			Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	Endpunkt	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD) ^b	Änderung Studienende MW (SD) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD) ^b	
JADV (Woche 52)							
Morbidity							
Anzahl druckschmerzhafter Gelenke ^d	239	14,7 (6,7)	-10,7 (7,5)	153	14,8 (6,8)	-9,8 (7,9)	-0,8 [-2,0; 0,4]; 0,184
Anzahl geschwollener Gelenke ^d	239	10,9 (5,0)	-8,2 (5,6)	153	11,8 (6,0)	-7,9 (6,0)	-0,8 [-1,7; 0,2]; 0,117
Schmerz (VAS)	238	64,0 (22,5)	-36,4 (29,1)	152	62,9 (23,2)	-31,3 (28,6)	-4,6 [-9,6; 0,3]; 0,067
Krankheitsaktivität (VAS)	238	64,8 (22,0)	-36,7 (28,6)	152	64,3 (21,7)	-30,4 (27,1)	-6,0 [-10,8; -1,2]; 0,015 Hedges' g: -0,25 [-0,46; -0,05] ^e
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	237	50,5 (20,9)	19,5 (29,3)	148	48,8 (21,5)	13,2 (31,1)	8,3 [3,5; 13,1]; < 0,001 Hedges' g: 0,36 [0,15; 0,57] ^e
Morgensteifigkeit ^f	130	Median: 60,0	Median: -40,0 95 %-KI: [-60,0; -20,0]	78	Median: 60,0	Median: -15,0 95 %-KI: [-32,0; -10,0]	Median der Differenzen: -17,0 [-50,0; 0,0] ^g ; 0,083 ^h
Fatigue (FACIT-F)	keine verwertbaren Daten ⁱ						
a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.							
b: sofern nicht anders angegeben							
c: LSMD, 95 %-KI und p-Wert aus ANCOVA, sofern nicht anders angegeben							
d: basierend auf 28 Gelenken							
e: eigene Berechnung basierend auf der LSMD und dem SE aus der ANCOVA							
f: Patienten, für die zu Studienbeginn ein per ePRO-Tablet erhobener Wert zur Dauer in Minuten vorliegt; die Median-basierten Auswertungen werden herangezogen, da diese primär geplant waren.							
g: Hodges-Lehmann-Schätzer							
h: Wilcoxon-Rangsummentest							
i: Der pU legt für diesen Endpunkt keine Auswertungen für die relevante Teilpopulation vor.							
ANCOVA: Kovarianzanalyse; ePRO: electronic Patient-Reported Outcome; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; KI: Konfidenzintervall; LSMD: Least Squares Mean Distance; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus							

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Baricitinib liegt 1 relevante Studie vor. Für den Endpunkt Remission kann daher in Anbetracht des niedrigen Verzerrungspotenzials maximal ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Für alle weiteren Endpunkte können wegen des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen abgeleitet werden (siehe Abschnitte 2.5.2.2 und 2.9.2.4.2). Dies weicht von der Bewertung des pU ab, der für alle Endpunkte das Verzerrungspotenzial als niedrig einschätzt und für alle Endpunkte maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen ableitet.

Die Ableitung des Zusatznutzens basiert auf den Ergebnissen für die relevante Teilpopulation. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, dessen Ableitung des Zusatznutzens für alle Endpunkte auf den Ergebnissen der mITT-Population basiert (siehe Abschnitt 2.9.2.8.2).

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der diesen Endpunkt allerdings unter der Bezeichnung Todesfälle im Rahmen der SUE auswertet.

Morbidität

Remission

Für den Endpunkt Remission (Simplified Disease Activity Index [SDAI] $\leq 3,3$) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der für den Endpunkt Remission (operationalisiert über das Erreichen sowohl eines SDAI $\leq 3,3$ als auch eines DAS28-hsCRP $< 2,6$) ebenfalls keinen Zusatznutzen ableitet.

Für die vorliegende Nutzenbewertung sollten für den Endpunkt Remission gemäß ACR/ European League Against Rheumatism (EULAR) auch die Definition auf Basis des Clinical Disease Activity Index (CDAI) ($\leq 2,8$) und die boolesche Definition (Anzahl druckschmerzhafter und geschwollener Gelenke jeweils ≤ 1 und hsCRP ≤ 1 mg/dl und Krankheitsaktivität [VAS von 0 bis 10 cm] ≤ 1 cm) betrachtet werden, deren Auswertungen in der Studie JADV geplant waren. Der pU liefert jedoch für diese Definitionen keine Auswertungen für die relevante Teilpopulation (siehe auch Abschnitt 2.9.2.4.3). Es kann daher für die relevante Teilpopulation nicht beurteilt werden, ob die Ergebnisse für den Endpunkt Remission maßgeblich von der verwendeten Definition abhängen.

Niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-hsCRP \leq 3,2)

Für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-hsCRP \leq 3,2) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (operationalisiert über das Erreichen sowohl eines DAS28-hsCRP $<$ 3,2 als auch eines CDAI \leq 10) ebenfalls keinen Zusatznutzen ableitet.

Anzahl druckschmerzhafter Gelenke

Für den Endpunkt Anzahl druckschmerzhafter Gelenke zeigt sich für die mittlere Veränderung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Bewertung des pU ab, der auf Basis der mITT-Population der Studie JADV einen Hinweis auf einen Zusatznutzen beansprucht.

Anzahl geschwollener Gelenke

Für den Endpunkt Anzahl geschwollener Gelenke zeigt sich für die mittlere Veränderung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Bewertung des pU ab, der auf Basis der mITT-Population der Studie JADV einen Hinweis auf einen Zusatznutzen beansprucht.

Schmerz (VAS)

Für den Endpunkt Schmerz (VAS) zeigt sich für die mittlere Veränderung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bei diesem Endpunkt liegt jedoch ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor (siehe Abschnitt 2.5.2.4). Für Männer ergibt sich für den Endpunkt Schmerz (VAS) ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX. Für Frauen ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit für Frauen nicht belegt.

Dies weicht von der Bewertung des pU ab, der bei der Ableitung des Zusatznutzens Subgruppen unberücksichtigt lässt. Zusätzlich bezieht der pU Auswertungen der Patientenanteile mit einer Verbesserung um sowohl \geq 10 mm als auch \geq 20 mm auf der VAS in seine Bewertung ein. Diese Responsekriterien werden als nicht validiert eingeschätzt (siehe

Abschnitt 2.9.2.4.3). Auf Basis der Responderanalysen sowie der Auswertung der mittleren Veränderung in der mITT-Population der Studie JADV beansprucht der pU einen Hinweis auf einen Zusatznutzen.

Krankheitsaktivität (VAS)

Für den Endpunkt Krankheitsaktivität (VAS) zeigt sich für die mittlere Veränderung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Baricitinib + MTX. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) liegt dabei nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Bei diesem Endpunkt liegt jedoch ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor (siehe Abschnitt 2.5.2.4). Für Männer ergibt sich für den Endpunkt Krankheitsaktivität (VAS) ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX. Für Frauen ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit für Frauen nicht belegt.

Dies weicht von der Bewertung des pU ab, der bei der Ableitung des Zusatznutzens Subgruppen unberücksichtigt lässt und insgesamt keinen Zusatznutzen ableitet.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich für die mittlere Veränderung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Baricitinib + MTX. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-KI liegt dabei nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Bei diesem Endpunkt liegt jedoch ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor (siehe Abschnitt 2.5.2.4). Für Patienten < 65 Jahre ergibt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX. Für Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit für Patienten ≥ 65 Jahre nicht belegt.

Dies weicht von der Bewertung des pU ab, der bei der Ableitung des Zusatznutzens Subgruppen unberücksichtigt lässt. Zusätzlich bezieht der pU Auswertungen der Patientenanteile mit einer Verbesserung um ≥ 10 mm auf der VAS in seine Bewertung ein. Dieses Responsekriterium wird als nicht validiert eingeschätzt (siehe Abschnitt 2.9.2.4.3). Auf Basis der Responderanalysen sowie der Auswertung der mittleren Veränderung in der mITT-Population der Studie JADV beansprucht der pU einen Hinweis auf einen Zusatznutzen.

Morgensteifigkeit

Für den Endpunkt Morgensteifigkeit zeigt sich für den Median der Differenzen (primär geplante Auswertungsart) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Bewertung des pU ab, der – abweichend von der primär geplanten Auswertungsart für diesen Endpunkt – auf Basis der mITT-Population der Studie JADV durch die Auswertung der mittleren Veränderung einen Hinweis auf einen Zusatznutzen beansprucht.

Fatigue (FACIT-F)

Der pU legt für den Endpunkt Fatigue (FACIT-F) keine Auswertungen für die relevante Teilpopulation vor. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht insofern vom Vorgehen des pU ab, als er den Endpunkt Fatigue (FACIT-F) nicht in seine Bewertung einbezieht.

Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)

Für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus (Verbesserung im HAQ-DI um $\geq 0,22$ Punkte) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Bewertung des pU ab, der für den HAQ-DI auf Basis der mITT-Population der Studie JADV durch Auswertungen sowohl von Patientenanteilen mit einer Verbesserung um $\geq 0,22$ Punkte sowie der mittleren Veränderung einen Hinweis auf einen Zusatznutzen beansprucht.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36v2 akut – körperlicher Summenscore

Für den körperlichen Summenscore des SF-36v2 akut (Verbesserung um ≥ 5 Punkte) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Bewertung des pU ab, der auf Basis der mITT-Population der Studie JADV durch Auswertungen von Patientenanteilen mit einer Verbesserung um ≥ 5 Punkte sowie der mittleren Veränderung einen Hinweis auf einen Zusatznutzen beansprucht.

SF-36v2 akut – psychischer Summenscore

Für den psychischen Summenscore des SF-36v2 akut (Verbesserung um ≥ 5 Punkte) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bei diesem Endpunkt liegt zwar ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Gelenkerosionsstatus vor, dieses Ergebnis führt jedoch nicht zu einer nach Subgruppen getrennten Ableitung des Zusatznutzens (siehe Abschnitt 2.5.2.4). Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Nebenwirkungen

SUE

Für den Endpunkt SUE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Baricitinib + MTX. Bei diesem Endpunkt liegt darüber hinaus zwar ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Gelenkerosionsstatus vor, dieses Ergebnis führt jedoch nicht zu einer nach Subgruppen getrennten Ableitung des Zusatznutzens (siehe Abschnitt 2.5.2.4). Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der bei der Ableitung des Zusatznutzens auf Basis der mITT-Population der Studie JADV einen Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial ableitet.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE (Therapieabbruch wegen UE, ohne Todesfälle) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Infektionen

Für den Endpunkt Infektionen (UE der Systemorganklasse [SOC] „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Schwerwiegende Infektionen

Für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen (SUE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies weicht insofern vom Vorgehen des pU ab, als er den Endpunkt schwerwiegende Infektionen nicht in seine Bewertung einbezieht.

Weitere spezifische UE

Für die Auswahl weiterer spezifischer UE liegen im Dossier für die relevante Teilpopulation keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.9.2.4.3).

2.5.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren (Fragestellung 2)

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden folgende Subgruppenmerkmale als relevant betrachtet (siehe auch Abschnitt 2.9.2.4.3):

- Geschlecht (Männer / Frauen)
- Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre)
- Nierenfunktion basierend auf geschätzter glomerulärer Filtrationsrate (eGFR) (< 60 / ≥ 60 ml/min/1,73 m²)
- Region (USA und Kanada / Zentral- und Südamerika und Mexiko / Ost-Europa / West-Europa / Asien ohne Japan / Japan / restliche Welt)
- Krankheitsaktivität zu Studienbeginn basierend auf DAS28-hsCRP ($\leq 5,1$ / $> 5,1$)
- Gelenkerosionsstatus (Stratifizierungsfaktor: 1-2 Gelenkerosionen + Seropositivität / ≥ 3 Gelenkerosionen)

Für die relevante Teilpopulation bildet der pU für das Subgruppenmerkmal Region aufgrund geringer Fallzahlen die folgenden Kategorien: USA, Kanada, restliche Welt / Zentral-, Südamerika, Mexiko / Europa / Asien. Für das Subgruppenmerkmal Nierenfunktion basierend auf eGFR legt der pU keine Subgruppenanalysen vor. Er begründet dies mit einer zu geringen Fallzahl (< 5 %) in der Subgruppe der Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m².

Der pU legt für die meisten der eingeschlossenen Endpunkte Subgruppenanalysen für die relevante Teilpopulation vor. Auf Subgruppenanalysen zum Endpunkt Gesamtmortalität verzichtet der pU, da er die Anzahl der Todesfälle für zu gering hält, um eine aussagekräftige Analyse und darauf folgende Interpretation vorzunehmen. Ebenfalls führt der pU keine Subgruppenanalysen für die Endpunkte Fatigue (FACIT-F) und schwerwiegende Infektionen durch, da er diese Endpunkte nicht in seine Bewertung einschließt.

Für die verbleibenden Endpunkte werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen es mindestens einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal gibt. Voraussetzung für einen Beleg für eine Effektmodifikation ist eine statistisch signifikante Interaktion mit einem p-Wert $< 0,05$. Ein p-Wert $\geq 0,05$ und $< 0,2$ liefert einen Hinweis auf eine Effektmodifikation. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt. Für stetige Endpunkte wird nicht von einem relevanten Effekt ausgegangen, wenn das 95 %-KI von Hedges' g den Irrelevanzbereich von $[-0,2; 0,2]$ überschneidet.

Das Vorgehen des pU weicht insofern ab, als er für die relevante Teilpopulation je Endpunkt Ergebnisse einzelner Subgruppen nur dann darstellt, wenn ein Beleg für eine Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal vorliegt. Der pU leitet jedoch keinen nach Subgruppen getrennten Zusatznutzen ab (siehe Abschnitt 2.9.2.4.3, Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren).

Tabelle 16 und Tabelle 17 fassen die Subgruppenanalysen zum Vergleich von Baricitinib + MTX mit Adalimumab + MTX bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis zusammen, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 cDMARD (inklusive MTX) ansprachen und ungünstige Prognosefaktoren aufweisen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 16: Subgruppen (gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 2)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Baricitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
JADV (Woche 52)						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
SF-36v2: psychischer Summenscore^a						
Gelenkerosionsstatus						
1-2 Gelenk- erosionen + Seropositivität	59	29 (49,2)	40	9 (22,5)	2,18 [1,15; 4,14] ^b	0,017 ^b
≥ 3 Gelenk- erosionen	183	61 (33,3)	111	35 (31,5)	1,06 [0,75; 1,49] ^b	0,751 ^b
Gesamt					Interaktion:	0,048
Nebenwirkungen						
SUE						
Gelenkerosionsstatus						
1-2 Gelenk- erosionen + Seropositivität	59	2 (3,4)	40	2 (5,0)	0,68 [0,10; 4,62] ^c	0,714 ^d
≥ 3 Gelenk- erosionen	183	19 (10,4)	111	2 (1,8)	5,76 [1,37; 24,27] ^c	0,006 ^d
Gesamt					Interaktion:	0,080 ^c
a: Patienten mit Verbesserung um ≥ 5 Punkte						
b: laut Angabe des pU berechnet per logistischem Regressionsmodell, fehlende Daten wurden mittels NRI imputiert						
c: eigene Berechnung						
d: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [4])						
KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patienten mit (mindesten einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NRI: Non-Responder-Imputation; pU: pharmazeutischer Unternehmer;						
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SF-36v2: Short Form 36 – Version 2 Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

Tabelle 17: Subgruppen (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 2)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Baricitinib + MTX			Adalimumab + MTX			Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX LSMD [95 %-KI]; p-Wert ^c
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende LSM ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende LSM ^b (SE)	
JADV (Woche 52)							
Schmerz (VAS)							
Geschlecht							
männlich	62	64,60 (24,64)	-42,28 (2,83)	48	61,06 (24,03)	-26,53 (3,22)	-15,75 [-24,26; -7,25]; < 0,001 Hedges' g: -0,69 [-1,08; -0,30]
weiblich	176	63,90 (21,79)	-33,90 (1,86)	104	63,74 (22,89)	-34,20 (2,42)	0,30 [-5,72; 6,31]; 0,923
Gesamt	Interaktion:						p-Wert = 0,004
Krankheits- aktivität (VAS)							
Geschlecht							
männlich	62	65,42 (22,82)	-43,36 (2,9)	48	67,73 (18,28)	-28,67 (3,29)	-14,69 [-23,39; -5,99]; 0,001 Hedges' g: -0,63 [-1,02; -0,25]
weiblich	176	64,76 (21,63)	-34,02 (1,78)	104	62,74 (23,00)	-31,72 (2,32)	-2,30 [-8,07; 3,46]; 0,432
Gesamt	Interaktion:						p-Wert = 0,021
Gesundheits- zustand (EQ-5D VAS)							
Alter							
< 65 Jahre	182	51,12 (21,02)	22,17 (1,78)	122	46,72 (20,72)	11,42 (2,17)	10,75 [5,21; 16,29]; < 0,001 Hedges' g: 0,44 [0,21; 0,68]
≥ 65 Jahre	55	49,38 (20,80)	13,22 (2,93)	26	58,62 (20,80)	16,03 (4,3)	-2,81 [-13,26; 7,64]; 0,594
Gesamt	Interaktion:						p-Wert = 0,029
a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.							
b: LOCF-Auswertung der relevanten Teilpopulation							
c: LSMD, 95 %-KI und p-Wert aus ANCOVA							
ANCOVA: Kovarianzanalyse; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Squares Mean; LSMD: Least Squares Mean Distance; LOCF: Last Observation Carried Forward; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus							

Morbidität

Schmerz (VAS)

Für den Endpunkt Schmerz (VAS) liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Geschlecht vor. Für Männer zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Baricitinib + MTX, der als relevant eingestuft wird (95 %-KI von Hedges' g vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$). Daraus ergibt sich für Männer ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX. Für Frauen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für Frauen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit für Frauen nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der bei der Ableitung des Zusatznutzens Subgruppen unberücksichtigt lässt.

Krankheitsaktivität (VAS)

Für den Endpunkt Krankheitsaktivität (VAS) liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Geschlecht vor. Für Männer zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Baricitinib + MTX, der als relevant eingestuft wird (95 %-KI von Hedges' g vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$). Daraus ergibt sich für Männer ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX. Für Frauen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für Frauen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit für Frauen nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der bei der Ableitung des Zusatznutzens Subgruppen unberücksichtigt lässt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Alter vor. Für Patienten < 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Baricitinib + MTX, der als relevant eingestuft wird (95 %-KI von Hedges' g vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von $0,2$). Daraus ergibt sich für Patienten < 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX. Für Patienten ≥ 65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für Patienten ≥ 65 Jahre kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit für Patienten ≥ 65 Jahre nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der bei der Ableitung des Zusatznutzens Subgruppen unberücksichtigt lässt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36v2 akut – psychischer Summenscore

Für den psychischen Summenscore des SF-36v2 akut (Verbesserung um ≥ 5 Punkte) liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Gelenkerosionsstatus vor. Für Patienten mit 1 bis 2 Gelenkerosionen und Seropositivität zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Baricitinib + MTX. Für Patienten mit ≥ 3 Gelenkerosionen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei der Ableitung des Zusatznutzens wird auch berücksichtigt, dass für das Subgruppenmerkmal Krankheitsaktivität (DAS28-hsCRP $\leq 5,1 / > 5,1$) keine Effektmodifikation vorliegt. Somit zeigt sich insgesamt keine Effektmodifikation, die konsistent über beide den Krankheitsverlauf beeinflussenden Merkmale auftritt (Gelenkerosionsstatus und Krankheitsaktivität). Daher erfolgt für diesen Endpunkt keine nach Subgruppen getrennte Ableitung des Zusatznutzens.

Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Nebenwirkungen

SUE

Für den Endpunkt SUE zeigt sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Gelenkerosionsstatus.

Für Patienten mit 1 bis 2 Gelenkerosionen und Seropositivität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen und eine im Vergleich zur gesamten relevanten Teilpopulation abweichende Effektrichtung. Für Patienten mit ≥ 3 Gelenkerosionen zeigt sich (wie in der gesamten relevanten Teilpopulation) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Baricitinib + MTX.

Bei der Ableitung des Zusatznutzens wird auch berücksichtigt, dass für das Subgruppenmerkmal Krankheitsaktivität (DAS28-hsCRP $\leq 5,1 / > 5,1$) keine Effektmodifikation vorliegt. Somit zeigt sich insgesamt keine Effektmodifikation, die konsistent über beide den Krankheitsverlauf beeinflussenden Merkmale auftritt (Gelenkerosionsstatus und Krankheitsaktivität). Daher erfolgt für diesen Endpunkt keine nach Subgruppen getrennte Ableitung des Zusatznutzens.

Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

2.5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 2)

Im Folgenden wird die Herleitung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 cDMARD (inklusive MTX) ansprechen und ungünstige Prognosefaktoren aufweisen, auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [5].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar.

2.5.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Fragestellung 2)

Die in Abschnitt 2.5.2 präsentierte Datenlage ergibt für Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 cDMARD (inklusive MTX) ansprechen und ungünstige Prognosefaktoren aufweisen, folgende Bewertungen:

- für Schmerz (VAS) einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bei Männern,
- für Krankheitsaktivität (VAS) einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bei Männern,
- für Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bei Patienten < 65 Jahre,
- für SUE einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden.

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte Schmerz (VAS), Krankheitsaktivität (VAS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Endpunkt Krankheitsaktivität (VAS) wird der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet. Dies entspricht der Einschätzung des pU, der angibt, keine Quellen identifiziert zu haben, denen eine Einteilung der VAS dieses Endpunkts in Schweregrade zu entnehmen wäre.

Der Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) wird ebenfalls der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet, weil der pU auch für diesen Endpunkt keine Quellen vorlegt, denen eine Einteilung der VAS dieses Endpunkts in Schweregrade zu entnehmen wäre. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) auf Basis eines Vergleichs der Studienwerte zu Studienbeginn mit Werten der deutschen Durchschnittsbevölkerung der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zuordnet.

Auch der Endpunkt Schmerz (VAS) wird der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet. Der pU liefert keine Daten, denen zufolge die in der relevanten Teilpopulation der Studie JADV erreichten Werte für

Schmerz (VAS) eine Einstufung in die Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen rechtfertigen. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der den Endpunkt Schmerz aufgrund des Stellenwerts in der vorliegenden Indikation der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zuordnet.

Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 2)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX Anteil Patienten mit Ereignis bzw. Veränderung Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	Anteil: 0,8 % vs. 0,7 % Peto-OR: 1,25 [0,12; 12,87]; p = 0,919	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Remission (SDAI ≤ 3,3)	Anteil: 22,2 % vs. 19,6 % RR: 1,16 [0,78; 1,71]; p = 0,464	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-hsCRP ≤ 3,2)	Anteil: 57,2 % vs. 49,7 % RR: 1,14 [0,95; 1,38]; p = 0,161	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl druckschmerzhafter Gelenke ^c	MW: -10,7 vs. -9,8 LSMD: -0,8 [-2,0; 0,4]; p = 0,184	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl geschwollener Gelenke ^c	MW: -8,2 vs. -7,9 LSMD: -0,8 [-1,7; 0,2]; p = 0,117	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerz (VAS)		
Geschlecht		
männlich	LSM: -42,28 vs. -26,53 LSMD: -15,75 [-24,26; -7,25]; p < 0,001 Hedges' g: -0,69 [-1,08; -0,30] ^d Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
weiblich	LSM: -33,90 vs. -34,20 LSMD: 0,30 [-5,72; 6,31]; p = 0,923	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Krankheitsaktivität (VAS)		
Geschlecht		
männlich	LSM: -43,36 vs. -28,67 LSMD: -14,69 [-23,39; -5,99]; p = 0,001 Hedges' g: -0,63 [-1,02; -0,25] ^d Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
weiblich	LSM: -34,02 vs. -31,72 LSMD: -2,30 [-8,07; 3,46]; p = 0,432	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX Anteil Patienten mit Ereignis bzw. Veränderung Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Morbidität		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) Alter		
< 65 Jahre	LSM: 22,17 vs. 11,42 LSMD: 10,75 [5,21; 16,29]; p < 0,001 Hedges' g: 0,44 [0,21; 0,68] ^d Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
≥ 65 Jahre	LSM: 13,22 vs. 16,03 LSMD: -2,81 [-13,26; 7,64]; p = 0,594	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morgensteifigkeit ^e	Median: -40,0 vs. -15,0 Median der Differenzen: -17,0 [-50,0; 0,0]; p = 0,083	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue (FACIT-F)	keine verwertbaren Daten ^f	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI ^g)	Anteil: 67,1 % vs. 58,8 % RR: 1,11 [0,95; 1,29]; p = 0,180	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36v2 akut, körperlicher Summenscore ^h	Anteil: 64,2 % vs. 53,6 % RR: 1,16 [0,98; 1,38]; p = 0,086	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
SF-36v2 akut, psychischer Summenscore ^h	Anteil: 37,0 % vs. 28,8 % RR: 1,28 [0,96; 1,72]; p = 0,098	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUE	Anteil: 8,6 % vs. 2,6 % RR: 3,31 [1,16; 9,45] RR ⁱ : 0,30 [0,11; 0,86]; p = 0,016 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwie- gende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Abbruch wegen UE	Anteil: 5,8 % vs. 4,6 % RR: 1,26 [0,52; 3,05]; p = 0,653	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Infektionen	Anteil: 41,2 % vs. 37,3 % RR: 1,10 [0,86; 1,43]; p = 0,573	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwerwiegende Infektionen	Anteil: 2,1 % vs. 1,3 % RR: 1,57 [0,31; 8,01]; p = 0,653	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c: basierend auf 28 Gelenken</p> <p>d: 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.</p> <p>e: Patienten, für die zu Studienbeginn ein per ePRO-Tablet erhobener Wert zur Dauer in Minuten vorliegt</p> <p>f: Der pU hat für diesen Endpunkt keine Auswertungen für die relevante Teilpopulation vorgelegt.</p> <p>g: Patienten mit Verbesserung um $\geq 0,22$ Punkte</p> <p>h: Patienten mit Verbesserung um ≥ 5 Punkte</p> <p>i: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>DAS: Disease Activity Score; ePRO: electronic Patient-Reported Outcome; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; hsCRP: hochsensitives C-reaktives Protein; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; LSM: Least Squares Mean; LSMD: Least Squares Mean Distance; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; Peto-OR: Peto Odds Ratio; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: relatives Risiko; SDAI: Simplified Disease Activity Index; SF-36v2: Short Form 36 – Version 2 Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>

2.5.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen (Fragestellung 2)

Tabelle 19 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX (Fragestellung 2)

Positive Effekte	Negative Effekte
<p>nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schmerz (VAS) <ul style="list-style-type: none"> ▫ Geschlecht: männlich Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar ▪ Krankheitsaktivität (VAS) <ul style="list-style-type: none"> ▫ Geschlecht: männlich Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar ▪ Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) <ul style="list-style-type: none"> ▫ Alter: < 65 Jahre Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar 	<p>schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUE <ul style="list-style-type: none"> ▫ Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
<p>EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; MTX: Methotrexat; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>	

In der Gesamtschau ergeben sich positive und negative Effekte gleicher Ergebnissicherheit (Anhaltspunkt). Auf der negativen Seite liegt in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen (SUE) ein höherer Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich vor. Dem gegenüber steht auf der Seite der positiven Effekte in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen für Männer (Schmerz [VAS] und Krankheitsaktivität [VAS]) und für Patienten < 65 Jahre (Gesundheitszustand [EQ-5D VAS]) ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar. Das 95 %-KI von Hedges' g, das für die Bewertung der Relevanz der Effekte herangezogen wird, liegt für die positiven Effekte nicht deutlich außerhalb des sicher irrelevanten Bereichs. Daher wiegen diese Effekte in den jeweiligen Subgruppen (Männer beziehungsweise Patienten < 65 Jahre) den höheren Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich nicht auf.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 cDMARD (inklusive MTX) ansprachen und ungünstige Prognosefaktoren aufweisen, einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Baricitinib gegenüber Adalimumab.

Tabelle 20 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Baricitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten dar, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 cDMARD (inklusive MTX) ansprachen und ungünstige Prognosefaktoren aufweisen.

Tabelle 20: Baricitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
 (Fragestellung 2)

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren ^b , die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 krankheitsmodifizierendem Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprechen ^c	bDMARD in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen
<p>a: Dargestellt ist 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: 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</p> <p>c: Laut Fachinformation ist Baricitinib auch für Patienten zugelassen, die eine vorangegangene Behandlung mit einem DMARD nicht vertragen haben [6]. Die relevante Teilpopulation der eingeschlossenen Studie zur Bewertung des Zusatznutzens (ausschließlich Patienten, die ein unzureichendes Ansprechen gegenüber MTX gezeigt haben) deckt somit das Anwendungsgebiet nicht vollständig ab. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patienten übertragen werden können, die eine vorangegangene Behandlung mit einem DMARD nicht vertragen haben.</p> <p>bDMARD: biotechnologisch hergestelltes krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; DAS: Disease Activity Score; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der gemeinsam für Patienten der Fragestellungen 2 und 3 auf Basis der Ergebnisse der mITT-Population einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar.

2.5.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2)

Eli Lilly. A study in moderate to severe rheumatoid arthritis (RA-BEAM): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 13.05.2016 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01710358>.

Eli Lilly. A randomized, double-blind, placebo- and active controlled, phase 3 study evaluating the efficacy and safety of baricitinib in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to methotrexate therapy [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 21.04.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002322-73.

Eli Lilly. A randomized, double-blind, placebo- and active controlled, phase 3 study evaluating the efficacy and safety of baricitinib in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to methotrexate therapy: clinical trial result [online]. In: EU Clinical Trials Register. 26.03.2017 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-002322-73/results>.

Eli Lilly. A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, phase 3 study evaluating the efficacy and safety of baricitinib in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to methotrexate therapy: study I4V-MC-JADV; clinical protocol [unveröffentlicht]. 2013.

Eli Lilly. A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, phase 3 study evaluating the efficacy and safety of baricitinib in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to methotrexate therapy: study I4V-MC-JADV; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2015.

Eli Lilly. A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, phase 3 study evaluating the efficacy and safety of baricitinib in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to methotrexate therapy: study I4V-MC-JADV; clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.

Eli Lilly. A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, phase 3 study evaluating the efficacy and safety of baricitinib in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to methotrexate therapy: study I4V-MC-JADV; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

Taylor PC, Keystone EC, Van der Heijde D, Weinblatt ME, Del Carmen Morales L, Reyes Gonzaga J et al. Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2017; 376(7): 652-662.

2.6 Fragestellung 3: Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine Vorbehandlung mit mehreren klassischen DMARDs

2.6.1 Studiencharakteristika (Fragestellung 3)

Tabelle 21 beschreibt die Studie zur Nutzenbewertung mit der für die vorliegende Fragestellung relevanten Teilpopulation.

Tabelle 21: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 3)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
JADV	RCT, doppelblind, parallel	<p>Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis,</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ die ein unzureichendes Ansprechen gegenüber MTX gezeigt haben, ▪ die zuvor keine Therapie mit bDMARDs erhalten hatten, ▪ die über mindestens 12 Wochen vor Studieneinschluss mit MTX behandelt worden sind, davon mindestens 8 Wochen vor Studieneinschluss mit einer oralen Dosis von 7,5 bis 25 mg / Woche (oder äquivalenter injizierbarer Dosis), ▪ deren letzter CRP- oder hsCRP-Wert – sofern verfügbar – ≥ 6 mg/l betragen hat und ▪ deren eGFR ≥ 40 ml/min/1,73 m² betragen hat. <p>Patienten, die Kortikosteroide in einer Dosis von > 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent erhielten, waren ausgeschlossen.</p>	<p>Baricitinib + MTX^b (N = 488)^c</p> <p>Adalimumab + MTX^d (N = 330)</p> <p>Placebo + MTX^e (N = 489)^{c, f}</p> <p>Davon relevante Teilpopulation^g: Baricitinib + MTX (n = 170)</p> <p>Adalimumab + MTX (n = 124)</p>	<p>Screening: 3 bis 42 Tage vor Randomisierung</p> <p>Behandlung: 52 Wochen^h</p> <p>Nachbeobachtung (für Patienten, die nicht an der Extensionsstudie JADY teilnahmen): 28 Tage</p>	<p>335 Studienzentren in Argentinien, Belgien, China, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Großbritannien, Japan, Kanada, Kroatien, Lettland, Litauen, Mexiko, Niederlande, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, Schweiz, Slowakei, Slowenien, Spanien, Südafrika, Südkorea, Taiwan, Tschechische Republik, Ungarn, Vereinigte Staaten von Amerika</p> <p>10/2012–09/2015</p>	<p>primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anteil Patienten mit ACR20 von Studienbeginn bis Woche 12 im Vergleich zu Placebo <p>sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Morbidität ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ UE
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: In diesem Arm erhielten zu Studienbeginn 74 Patienten mindestens ein weiteres cDMARD.</p> <p>c: Ein Patient dieses Arms wurde nicht behandelt.</p> <p>d: In diesem Arm erhielten zu Studienbeginn 53 Patienten mindestens ein weiteres cDMARD.</p> <p>e: In diesem Arm erhielten zu Studienbeginn 89 Patienten mindestens ein weiteres cDMARD.</p> <p>f: Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>g: Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren cDMARDs ansprachen</p> <p>h: Patienten, die Placebo + MTX zugeteilt wurden, wurden zu Woche 24 auf Baricitinib + MTX umgestellt.</p> <p>ACR20: Verbesserung der American-College-of-Rheumatology-Kriterien um 20 %; bDMARD: biotechnologisch hergestelltes krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; cDMARD: klassisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; CRP: C-reaktives Protein; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; hsCRP: hochsensitives C-reaktives Protein; MTX: Methotrexat; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Die Charakterisierung der Studie JADV inklusive der Charakterisierung der Interventionen (siehe Tabelle 8) wird im Abschnitt 2.5.1 beschrieben.

Relevante Teilpopulation für Fragestellung 3

Für die Fragestellung 3 ist die Teilpopulation der Patienten der Studie JADV relevant, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren cDMARDs ansprachen. Außerdem durften die Patienten der relevanten Teilpopulation während der Studie nicht mit mehreren cDMARDs behandelt worden sein, da Baricitinib gemäß European Public Assessment Report (EPAR) nicht mit anderen DMARDs als MTX kombiniert werden soll [7]. Die relevante Teilpopulation umfasst 170 Patienten im Interventionsarm und 124 Patienten im Vergleichsarm.

Patientencharakteristika

Tabelle 22 und Tabelle 23 zeigen die Charakteristika der Patienten in der relevanten Teilpopulation der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 22: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation – RCT, direkter Vergleich: Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 3)

Studie Charakteristika Kategorie	Baricitinib + MTX	Adalimumab + MTX
JADV	N ^a = 170	N ^a = 124
Alter [Jahre], MW (SD)	52,5 (11,7)	53,0 (12,4)
Geschlecht [w / m], %	81,2 / 18,8	83,9 / 16,1
Region, n (%)		
Zentral- und Südamerika und Mexiko	38 (22,4)	32 (25,8)
Osteuropa	37 (21,8)	30 (24,2)
Japan	48 (28,2)	29 (23,4)
USA und Kanada	6 (3,5)	2 (1,6)
Westeuropa	6 (3,5)	8 (6,5)
Asien (ohne Japan)	16 (9,4)	9 (7,3)
Rest der Welt	19 (11,2)	14 (11,3)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Jahre], MW (SD)	10,4 (8,0)	10,2 (7,9)
Funktionsstatus [HAQ-DI], MW (SD)	1,41 (0,64)	1,60 (0,72)
Anzahl druckschmerzhafter Gelenke ^b , MW (SD)	21,0 (11,5)	21,4 (11,8)
Anzahl geschwollener Gelenke ^c , MW (SD)	15,0 (8,3)	14,2 (6,3)
Rheumafaktor-Status, n (%)		
positiv	153 (90,0)	119 (96,0)
negativ	17 (10,0)	5 (4,0)
ACPA-Status, n (%)		
positiv	153 (90,0)	112 (90,3)
negativ	14 (8,2)	10 (8,1)
unbestimmt	3 (1,8)	2 (1,6)
DAS28-hsCRP, n (%)		
≤ 3,2	2 (1,2)	0 (0)
> 3,2 bis ≤ 5,1	51 (30,0)	33 (26,6)
> 5,1	117 (68,8)	91 (73,4)
Nierenfunktion [eGFR], n (%)		
< 60 ml/min/1,73 m ²	6 (3,5)	8 (6,5)
≥ 60 ml/min/1,73 m ²	164 (96,5)	116 (93,5)
Knochengelenkerosions-Score ^d , MW (SD)	27,7 (27,9)	28,5 (31,6)
Gelenkverengungs-Score ^e , MW (SD)	19,4 (22,5)	20,3 (25,1)
Patienten mit Therapieanpassung ^f , n (%)	16 (9,4)	17 (13,7)
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%)	20 (11,8) ^g	13 (10,5) ^g

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation – RCT, direkter Vergleich: Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 3) (Fortsetzung)

<p>a: Anzahl ausgewerteter Patienten in relevanter Teilpopulation. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant. b: basierend auf 68 Gelenken c: basierend auf 66 Gelenken d: basierend auf dem Schweregrad der Erosion in 32 Gelenken der Hände und 12 Gelenken der Füße e: basierend auf dem Schweregrad der Gelenkverengung in 30 Gelenken beider Hände und 12 Gelenken beider Füße f: Ab Woche 16 erhielten Patienten mit unzureichendem Ansprechen eine Rescue-Therapie. g: eigene Berechnung ACPA: Antikörper gegen citrullinierte Peptide; DAS: Disease Activity Score; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; hsCRP: hochsensitives C-reaktives Protein; k. A.: keine Angabe; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich</p>

Tabelle 23: Vor- und Begleitbehandlung der relevanten Teilpopulation – RCT, direkter Vergleich: Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 3)

Studie Charakteristika Kategorie	Baricitinib + MTX	Adalimumab + MTX
JADV	N ^a = 170	N ^a = 124
Vorbehandlung: Anzahl der cDMARDs, n (%)		
1	0 (0)	0 (0)
2 (inklusive MTX)	93 (54,7)	77 (62,1)
≥ 3 (inklusive MTX)	77 (45,3)	47 (37,9)
Vorbehandlung: Art der cDMARDs (außer MTX)	k. A.	k. A.
Begleitbehandlung zu Studienbeginn		
MTX-Dosis [mg/Woche], MW (SD)	14,8 (4,9)	14,6 (4,2)
Kortikosteroide		
n (%)	101 (59,4)	75 (60,5)
Dosis [mg/Tag], MW (SD) ^b	5,5 (2,7)	5,8 (2,2)
<p>a: Anzahl ausgewerteter Patienten in relevanter Teilpopulation b: Auswertung von Patienten mit Kortikosteroidbehandlung zu Studienbeginn cDMARD: klassisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; k. A.: keine Angabe; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus</p>		

Die Patientencharakteristika waren zwischen den Armen der Studie JADV in der relevanten Teilpopulation insgesamt ausgewogen. Die Patienten waren im Mittel 53 Jahre alt. Es wurden in beiden Armen deutlich mehr Frauen (81 bis 84 %) als Männer eingeschlossen, was die höhere Prävalenz der rheumatoiden Arthritis bei Frauen widerspiegelt [3].

Ein deutlich überwiegender Anteil an Patienten war seropositiv (positiver Rheumafaktor- und / oder positiver ACPA-Serostatus). So geht aus zusätzlichen Analysen in Modul 5 hervor, dass im Interventionsarm 163 (95,9 %) und im Vergleichsarm 121 (97,6 %) der Patienten seropositiv waren. Alle außer 2 Patienten wiesen eine mittelschwere bis hohe Krankheitsaktivität auf (DAS28-hsCRP > 3,2). Die Verteilung dieser Krankheitsmerkmale zeigt, dass es sich in beiden Studienarmen um Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren handelt.

Im Interventionsarm erhielten 9,4 % und im Vergleichsarm 13,7 % der Patienten ab Woche 16 eine Therapieanpassung aufgrund unzureichenden Ansprechens (Rescue-Therapie). Diese Therapieanpassungen wurden bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials berücksichtigt. Es liegen keine Angaben zu Therapieabbrüchen für die relevante Teilpopulation vor.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie JADV als niedrig eingestuft (siehe Tabelle 11 in Abschnitt 2.5.1). Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.6.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 3)

2.6.2.1 Eingeschlossene Endpunkte (Fragestellung 3)

Für die Fragestellung 3 sollten die gleichen patientenrelevanten Endpunkte in die Bewertung eingehen, die für die Fragestellung 2 aufgeführt sind (siehe Abschnitt 2.5.2.1). Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht für beide Fragestellungen in gleicher Weise von der Auswahl des pU ab (siehe Abschnitt 2.9.2.4.3).

Für die Fragestellung 3 ist die Datenverfügbarkeit auf Endpunktebene mit derjenigen für die Fragestellung 2 identisch (siehe Tabelle 12 in Abschnitt 2.5.2.1).

2.6.2.2 Verzerrungspotenzial (Fragestellung 3)

Tabelle 24 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 24: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 3)

Studie	Studienbene	Endpunkte																
		Gesamtmortalität	Remission (SDAI \leq 3,3)	Niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-hsCRP \leq 3,2)	Anzahl druckschmerzhafter Gelenke ^a	Anzahl geschwollener Gelenke ^a	Schmerz (VAS)	Krankheitsaktivität (VAS)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Morgensteifigkeit	Fatigue (FACIT-F)	Körperlicher Funktionsstatus ^b (HAQ-DI)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2 akut)	SUE	Abbruch wegen UE	Infektionen ^c	Schwerwiegende Infektionen ^d	
JADV	N	H ^e	N	H ^f	H ^f	H ^f	H ^f	H ^f	H ^f	H ^f	H ^e	- ^g	H ^e	H ^f	H ^e	H ^e	H ^e	H ^e

a: basierend auf 28 Gelenken
 b: einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens
 c: UE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“
 d: SUE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“
 e: unklarer Anteil mittels LOCF ersetzter Werte
 f: hoher Anteil mittels LOCF beziehungsweise NRI ersetzter Werte im Interventionsarm (18,8 %) und im Vergleichsarm (21,8 %)
 g: Der pU legt für diesen Endpunkt keine Auswertungen für die relevante Teilpopulation vor.
 DAS: Disease Activity Score; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions;
 FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; H: hoch; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; hsCRP: hochsensitives C-reaktives Protein; LOCF: Last Observation Carried Forward; MTX: Methotrexat; N: niedrig; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SDAI: Simplified Disease Activity Index; SF-36v2: Short Form 36 – Version 2 Health Survey;
 SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis;
 VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials ist für die Fragestellungen 2 und 3 für alle Endpunkte identisch (siehe Abschnitt 2.5.2.2). Für diejenigen Endpunkte, für die die Anteile mittels LOCF beziehungsweise NRI ersetzter Werte für die Fragestellung 3 im Interventionsarm (18,8 %) und im Vergleichsarm (21,8 %) gegenüber der Fragestellung 2 geringfügig abweichen, führt dies im Vergleich zur Fragestellung 2 zu keiner Änderung der Einschätzung des Verzerrungspotenzials.

Die Einschätzungen des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene weichen für die Fragestellungen 2 und 3 in gleicher Weise von denen des pU ab, der für alle Endpunkte – mit

Ausnahme der Endpunkte Fatigue und schwerwiegende Infektionen, die der pU nicht heranzieht – das Verzerrungspotenzial als niedrig einstuft.

Eine ausführliche Begründung zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials befindet sich in Abschnitt 2.9.2.4.2.

2.6.2.3 Ergebnisse (Fragestellung 3)

Tabelle 25 und Tabelle 26 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Baricitinib + MTX mit Adalimumab + MTX bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis zusammen, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren cDMARDs (inklusive MTX) ansprachen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 25: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 3)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Baricitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
JADV (Woche 52)					
Mortalität					
Gesamt mortalität	170	0 (0)	124	0 (0)	n. b.
Morbidität					
Remission (SDAI ≤ 3,3)	170	40 (23,5)	124	20 (16,1)	1,46 [0,90; 2,36]; 0,125 ^a
niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-hsCRP ≤ 3,2)	170	93 (54,7)	124	64 (51,6)	1,05 [0,85; 1,31]; 0,640 ^a
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI ^b)	170	116 (68,2)	124	78 (62,9)	1,08 [0,91; 1,29]; 0,371 ^a
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
SF-36v2 akut					
körperlicher Summenscore ^c	170	95 (55,9)	124	68 (54,8)	1,03 [0,83; 1,26]; 0,811 ^a
psychischer Summenscore ^c	170	50 (29,4)	124	45 (36,3)	0,87 [0,63; 1,19]; 0,374 ^a
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)	170	145 (85,3)	124	101 (81,5)	-
SUE	170	12 (7,1)	124	5 (4,0)	1,75 [0,63; 4,84]; 0,344 ^d
Abbruch wegen UE ^e	170	14 (8,2)	124	4 (3,2)	2,55 [0,86; 7,57]; 0,078 ^d
Infektionen ^f	170	98 (57,7)	124	63 (50,8)	1,13 [0,91; 1,41]; 0,343 ^d
schwerwiegende Infektionen ^g	170	5 (2,9) ^h	124	1 (0,8) ^h	3,65 [0,43; 30,83] ⁱ ; 0,221 ^d

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 3) (Fortsetzung)

<p>a: laut Angabe des pU berechnet per logistischem Regressionsmodell, fehlende Daten wurden mittels NRI imputiert</p> <p>b: Patienten mit Verbesserung um $\geq 0,22$ Punkte</p> <p>c: Patienten mit Verbesserung um ≥ 5 Punkte</p> <p>d: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [4])</p> <p>e: Therapieabbruch wegen UE</p> <p>f: UE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“</p> <p>g: SUE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“</p> <p>h: eigene Berechnung</p> <p>i: eigene Berechnung von Effekt und KI (asymptotisch)</p> <p>DAS: Disease Activity Score; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; hsCRP: hochsensitives C-reaktives Protein; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechnet; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SDAI: Simplified Disease Activity Index; SF-36v2: Short Form 36 – Version 2 Health Survey; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>
--

Tabelle 26: Ergebnisse (Morbidity, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 3)

Studie Endpunkt- kategorie	Baricitinib + MTX			Adalimumab + MTX			Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX LSMD [95 %-KI]; p-Wert ^c
	Endpunkt	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD) ^b	Änderung Studienende MW (SD) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD) ^b	
JADV (Woche 52)							
Morbidity							
Anzahl druckschmerzhafter Gelenke ^d	170	13,0 (6,3)	-9,1 (6,4)	123	13,0 (6,6)	-8,7 (6,8)	-0,6 [-1,8; 0,6]; 0,325
Anzahl geschwollener Gelenke ^d	170	11,0 (4,8)	-8,1 (5,7)	123	10,6 (5,1)	-7,2 (5,4)	-0,6 [-1,6; 0,4]; 0,270
Schmerz (VAS)	170	58,5 (21,4)	-37,6 (27,5)	123	58,9 (22,0)	-32,0 (27,4)	-5,9 [-11,0; -0,8]; 0,023 Hedges' g: -0,27 [-0,50; -0,04] ^e
Krankheitsaktivität (VAS)	170	61,1 (20,9)	-38,3 (26,5)	123	62,2 (20,5)	-34,2 (28,0)	-5,2 [-10,4; -0,1]; 0,046 Hedges' g: -0,23 [-0,47; -0,00] ^e
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	169	51,0 (20,3)	20,9 (27,7)	121	51,7 (21,4)	15,5 (29,3)	5,6 [0,1; 11,2]; 0,046 Hedges' g: 0,24 [0,00; 0,47] ^e
Morgensteifigkeit ^f	98	Median: 60,0	Median: -60,0 95 %-KI: [-60,0; -30,0]	79	Median: 60,0	Median: -30,0 95 %-KI: [-60,0; -19,0]	Median der Differenzen: -10,0 [-40,0; 9,0] ^g ; 0,240 ^h
Fatigue (FACIT-F)	keine verwertbaren Daten ⁱ						
a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.							
b: sofern nicht anders angegeben							
c: LSMD, 95 %-KI und p-Wert aus ANCOVA, sofern nicht anders angegeben							
d: basierend auf 28 Gelenken							
e: eigene Berechnung basierend auf der LSMD und dem SE aus der ANCOVA							
f: Patienten, für die zu Studienbeginn ein per ePRO-Tablet erhobener Wert zur Dauer in Minuten vorliegt; die Median-basierten Auswertungen werden herangezogen, da diese primär geplant waren.							
g: Hodges-Lehmann-Schätzer							
h: Wilcoxon-Rangsummentest							
i: Der pU legt für diesen Endpunkt keine Auswertungen für die relevante Teilpopulation vor.							
ANCOVA: Kovarianzanalyse; ePRO: electronic Patient-Reported Outcome; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; KI: Konfidenzintervall; LSMD: Least Squares Mean Distance; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus							

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Baricitinib liegt 1 relevante Studie vor. Für den Endpunkt Remission kann daher in Anbetracht des niedrigen Verzerrungspotenzials maximal ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Für alle weiteren Endpunkte können wegen des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen abgeleitet werden (siehe Abschnitte 2.6.2.2 und 2.9.2.4.2). Dies weicht von der Bewertung des pU ab, der für alle Endpunkte das Verzerrungspotenzial als niedrig einschätzt und für alle Endpunkte maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen ableitet.

Die Ableitung des Zusatznutzens basiert auf den Ergebnissen für die relevante Teilpopulation. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, dessen Ableitung des Zusatznutzens für alle Endpunkte auf den Ergebnissen der mITT-Population basiert (siehe Abschnitt 2.9.2.8.2).

Mortalität

Gesamtmortalität

Bis Behandlungswoche 52 sind in keiner der beiden Behandlungsgruppen Todesfälle aufgetreten. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der diesen Endpunkt allerdings unter der Bezeichnung Todesfälle im Rahmen der SUE auswertet.

Morbidität

Remission

Für den Endpunkt Remission ($SDAI \leq 3,3$) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der für den Endpunkt Remission (operationalisiert über das Erreichen sowohl eines $SDAI \leq 3,3$ als auch eines $DAS28\text{-hsCRP} < 2,6$) ebenfalls keinen Zusatznutzen ableitet.

Für die vorliegende Nutzenbewertung sollten für den Endpunkt Remission gemäß ACR/EULAR auch die Definition auf Basis des CDAI ($\leq 2,8$) und die boolesche Definition (Anzahl druckschmerzhafter und geschwollener Gelenke jeweils ≤ 1 und $hsCRP \leq 1$ mg/dl und Krankheitsaktivität [VAS von 0 bis 10 cm] ≤ 1 cm) betrachtet werden, deren Auswertungen in der Studie JADV geplant waren. Der pU liefert jedoch für diese Definitionen keine Auswertungen für die relevante Teilpopulation (siehe auch Abschnitt 2.9.2.4.3). Es kann daher für die relevante Teilpopulation nicht beurteilt werden, ob die Ergebnisse für den Endpunkt Remission maßgeblich von der verwendeten Definition abhängen.

Niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-hsCRP \leq 3,2)

Für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-hsCRP \leq 3,2) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (operationalisiert über das Erreichen sowohl eines DAS28-hsCRP $<$ 3,2 als auch eines CDAI \leq 10) ebenfalls keinen Zusatznutzen ableitet.

Anzahl druckschmerzhafter Gelenke

Für den Endpunkt Anzahl druckschmerzhafter Gelenke zeigt sich für die mittlere Veränderung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Bewertung des pU ab, der auf Basis der mITT-Population der Studie JADV einen Hinweis auf einen Zusatznutzen beansprucht.

Anzahl geschwollener Gelenke

Für den Endpunkt Anzahl geschwollener Gelenke zeigt sich für die mittlere Veränderung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Bewertung des pU ab, der auf Basis der mITT-Population der Studie JADV einen Hinweis auf einen Zusatznutzen beansprucht.

Schmerz (VAS)

Für den Endpunkt Schmerz (VAS) zeigt sich für die mittlere Veränderung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Baricitinib + MTX. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-KI liegt dabei nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Bewertung des pU ab, der zusätzlich Auswertungen der Patientenanteile mit einer Verbesserung um sowohl ≥ 10 mm als auch ≥ 20 mm auf der VAS in seine Bewertung einbezieht. Diese Responsekriterien werden als nicht validiert eingeschätzt (siehe Abschnitt 2.9.2.4.3). Auf Basis der Responderanalysen sowie der Auswertung der mittleren Veränderung in der mITT-Population der Studie JADV beansprucht der pU einen Hinweis auf einen Zusatznutzen.

Krankheitsaktivität (VAS)

Für den Endpunkt Krankheitsaktivität (VAS) zeigt sich für die mittlere Veränderung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Baricitinib + MTX. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-KI liegt dabei nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der insgesamt ebenfalls keinen Zusatznutzen ableitet.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich für die mittlere Veränderung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Baricitinib + MTX. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-KI liegt dabei nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Bewertung des pU ab, der zusätzlich Auswertungen der Patientenanteile mit einer Verbesserung um ≥ 10 mm auf der VAS in seine Bewertung einbezieht. Dieses Responsekriterium wird als nicht validiert eingeschätzt (siehe Abschnitt 2.9.2.4.3). Auf Basis der Responderanalysen sowie der Auswertung der mittleren Veränderung in der mITT-Population der Studie JADV beansprucht der pU einen Hinweis auf einen Zusatznutzen.

Morgensteifigkeit

Für den Endpunkt Morgensteifigkeit zeigt sich für den Median der Differenzen (primär geplante Auswertungsart) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Bewertung des pU ab, der – abweichend von der primär geplanten Auswertungsart für diesen Endpunkt – auf Basis der mITT-Population der Studie JADV durch die Auswertung der mittleren Veränderung einen Hinweis auf einen Zusatznutzen beansprucht.

Fatigue (FACIT-F)

Der pU legt für den Endpunkt Fatigue (FACIT-F) keine Auswertungen für die relevante Teilpopulation vor. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht insofern vom Vorgehen des pU ab, als er den Endpunkt Fatigue (FACIT-F) nicht in seine Bewertung einbezieht.

Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)

Für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus (Verbesserung im HAQ-DI um $\geq 0,22$ Punkte) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Bewertung des pU ab, der für den HAQ-DI auf Basis der mITT-Population der Studie JADV durch Auswertungen sowohl von Patientenanteilen mit einer Verbesserung um $\geq 0,22$ Punkte sowie der mittleren Veränderung einen Hinweis auf einen Zusatznutzen beansprucht.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36v2 akut – körperlicher Summenscore

Für den körperlichen Summenscore des SF-36v2 akut (Verbesserung um ≥ 5 Punkte) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Bewertung des pU ab, der auf Basis der mITT-Population der Studie JADV durch Auswertungen von Patientenanteilen mit einer Verbesserung um ≥ 5 Punkte sowie der mittleren Veränderung einen Hinweis auf einen Zusatznutzen beansprucht.

SF-36v2 akut – psychischer Summenscore

Für den psychischen Summenscore des SF-36v2 akut (Verbesserung um ≥ 5 Punkte) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der zusätzlich die Auswertung der mittleren Veränderung in seine Bewertung einbezieht. Der pU leitet auf deren Basis dann aber keinen Zusatznutzen ab.

Nebenwirkungen

SUE

Für den Endpunkt SUE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der auf Basis der mITT-Population der Studie JADV einen Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial ableitet.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE (Therapieabbruch wegen UE) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Infektionen

Für den Endpunkt Infektionen (UE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Schwerwiegende Infektionen

Für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen (SUE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies weicht insofern vom Vorgehen des pU ab, als er den Endpunkt schwerwiegende Infektionen nicht in seine Bewertung einbezieht.

Weitere spezifische UE

Für die Auswahl weiterer spezifischer UE liegen im Dossier für die relevante Teilpopulation keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.9.2.4.3).

2.6.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren (Fragestellung 3)

Die für die vorliegende Nutzenbewertung als relevant betrachteten Subgruppenmerkmale sowie die dazu vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen sind für die Fragestellungen 2 (siehe Abschnitt 2.5.2.4) und 3 identisch (siehe auch Abschnitt 2.9.2.4.3).

Für die Fragestellung 3 liegen keine Subgruppenergebnisse vor, bei denen es mindestens einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal und in mindestens einer Subgruppe einen statistisch signifikanten und relevanten Effekt gibt.

Das Vorgehen des pU weicht insofern ab, als er für die relevante Teilpopulation je Endpunkt Ergebnisse einzelner Subgruppen nur dann darstellt, wenn ein Beleg für eine Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal vorliegt. Der pU leitet keinen nach Subgruppen getrennten Zusatznutzen ab (siehe Abschnitt 2.9.2.4.3, Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren).

2.6.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 3)

Im Folgenden wird die Herleitung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren cDMARDs (inklusive MTX) ansprachen, auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [5].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar.

2.6.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Fragestellung 3)

Die in Abschnitt 2.6.2 präsentierte Datenlage ergibt für Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren cDMARDs (inklusive MTX) ansprachen, keine statistisch signifikanten und relevanten Effekte von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX. Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 27).

Tabelle 27: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 3)

Endpunktkategorie Endpunkt	Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX Anteil Patienten mit Ereignis bzw. Veränderung Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	Anteil: 0 % vs. 0 % -	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Remission (SDAI \leq 3,3)	Anteil: 23,5 % vs. 16,1 % RR: 1,46 [0,90; 2,36]; p = 0,125	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-hsCRP \leq 3,2)	Anteil: 54,7 % vs. 51,6 % RR: 1,05 [0,85; 1,31]; p = 0,640	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl druckschmerzhafter Gelenke ^c	MW: -9,1 vs. -8,7 LSMD: -0,6 [-1,8; 0,6]; p = 0,325	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl geschwollener Gelenke ^c	MW: -8,1 vs. -7,2 LSMD: -0,6 [-1,6; 0,4]; p = 0,270	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerz (VAS)	MW: -37,6 vs. -32,0 LSMD: -5,9 [-11,0; -0,8]; p = 0,023 Hedges' g: -0,27 [-0,50; -0,04] ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Krankheitsaktivität (VAS)	MW: -38,3 vs. -34,2 LSMD: -5,2 [-10,4; -0,1]; p = 0,046 Hedges' g: -0,23 [-0,47; -0,00] ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	MW: 20,9 vs. 15,5 LSMD: 5,6 [0,1; 11,2]; p = 0,046 Hedges' g: 0,24 [0,00; 0,47] ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morgensteifigkeit ^c	Median: -60,0 vs. -30,0 Median der Differenzen: -10,0 [-40,0; 9,0]; p = 0,240	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue (FACIT-F)	keine verwertbaren Daten ^f	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI ^g)	Anteil: 68,2 % vs. 62,9 % RR: 1,08 [0,91; 1,29]; p = 0,371	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36v2 akut, körperlicher Summenscore ^h	Anteil: 55,9 % vs. 54,8 % RR: 1,03 [0,83; 1,26]; p = 0,811	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
SF-36v2 akut, psychischer Summenscore ^h	Anteil: 29,4 % vs. 36,3 % RR: 0,87 [0,63; 1,19]; p = 0,374	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 27: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 3) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX Anteil Patienten mit Ereignis bzw. Veränderung Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Nebenwirkungen		
SUE	Anteil: 7,1 % vs. 4,0 % RR: 1,75 [0,63; 4,84]; p = 0,344	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UE	Anteil: 8,2 % vs. 3,2 % RR: 2,55 [0,86; 7,57]; p = 0,078	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Infektionen	Anteil: 57,7 % vs. 50,8 % RR: 1,13 [0,91; 1,41]; p = 0,343	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwerwiegende Infektionen	Anteil: 2,9 % vs. 0,8 % RR: 3,65 [0,43; 30,83]; p = 0,221	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>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: basierend auf 28 Gelenken d: 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. e: Patienten, für die zu Studienbeginn ein per ePRO-Tablet erhobener Wert zur Dauer in Minuten vorliegt f: Der pU hat für diesen Endpunkt keine Auswertungen für die relevante Teilpopulation vorgelegt. g: Patienten mit Verbesserung um $\geq 0,22$ Punkte h: Patienten mit Verbesserung um ≥ 5 Punkte DAS: Disease Activity Score; ePRO: electronic Patient-Reported Outcome; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; hsCRP: hochsensitives C-reaktives Protein; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; LSM: Least Squares Mean; LSMD: Least Squares Mean Distance; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: relatives Risiko; SDAI: Simplified Disease Activity Index; SF-36v2: Short Form 36 – Version 2 Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>		

2.6.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen (Fragestellung 3)

Tabelle 28 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 28: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX (Fragestellung 3)

Positive Effekte	Negative Effekte
–	–
MTX: Methotrexat	

In der Gesamtschau ergeben sich weder positive noch negative Effekte. Für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren cDMARDs (inklusive MTX) ansprachen, ergibt sich daraus kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der gemeinsam für Patienten der Fragestellungen 2 und 3 auf Basis der Ergebnisse der mITT-Population einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar.

2.6.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 3)

Die Liste der eingeschlossenen Studien ist für die Fragestellungen 2 und 3 identisch (siehe Abschnitt 2.5.4).

2.7 Fragestellung 4: Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine Vorbehandlung mit 1 bDMARD oder mehreren bDMARDs

2.7.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 4)

Der pU legt für Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 bDMARD oder mehreren bDMARDs ansprechen, keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Baricitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.7.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 4)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Baricitinib bei Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 bDMARD oder mehreren bDMARDs ansprechen, legt der pU keine Daten vor. Ein Zusatznutzen von Baricitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für diese Patienten damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der für Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 bDMARD oder mehreren bDMARDs ansprechen, keinen Zusatznutzen beansprucht.

2.7.3 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 4)

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU für die Fragestellung 4 keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorlegt.

2.8 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 29 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Baricitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 29: Baricitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren ^c vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 krankheitsmodifizierendem Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen	alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie	Zusatznutzen nicht belegt
2	Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren ^c , die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 krankheitsmodifizierendem Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen ^d	bDMARD in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen
3	Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen	bDMARD in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit	Zusatznutzen nicht belegt
4	Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs ansprachen	Wechsel der bDMARD-Therapie (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab; in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie Je nach Vortherapie sollte ein Wechsel des Wirkprinzips erwogen werden.	Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Baricitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fortsetzung)

<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: Nach einer Vortherapie mit bereits 2 Wirkstoffen einer Klasse ist eine Fortführung der Therapie mit der gleichen Wirkstoffklasse anhand der zugrunde liegenden medizinischen Rationale zu begründen.</p> <p>c: 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</p> <p>d: Laut Fachinformation ist Baricitinib auch für Patienten zugelassen, die eine vorangegangene Behandlung mit einem DMARD nicht vertragen haben [6]. Die relevante Teilpopulation der eingeschlossenen Studie zur Bewertung des Zusatznutzens (ausschließlich Patienten, die ein unzureichendes Ansprechen gegenüber MTX gezeigt haben) deckt somit das Anwendungsgebiet nicht vollständig ab. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patienten übertragen werden können, die eine vorangegangene Behandlung mit einem DMARD nicht vertragen haben.</p> <p>bDMARD: biotechnologisch hergestelltes krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; DAS: Disease Activity Score; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>

Für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 cDMARD (inklusive MTX) ansprachen (Fragestellung 1), und für Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 bDMARD oder mehreren bDMARDs ansprachen (Fragestellung 4), liegen keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor. Damit ist ein Zusatznutzen von Baricitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patienten nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 cDMARD (inklusive MTX) ansprachen und die ungünstige Prognosefaktoren aufweisen (Fragestellung 2), liegt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Baricitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab vor. Für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren cDMARDs (inklusive MTX) (Fragestellung 3) ansprachen, ist ein Zusatznutzen von Baricitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 cDMARD oder mehreren cDMARDs (inklusive MTX) ansprachen und ungünstige Prognosefaktoren aufweisen, gemeinsam auf Basis der Ergebnisse der mITT-Population einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ableitet.

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

2.9 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.9.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A und Modul 3 B, Abschnitt 3.1)

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

Der pU benennt in Modul 3 A und Modul 3 B für jede der vom G-BA unterschiedenen Patientengruppen die jeweils zugehörige vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Damit schließt sich der pU grundsätzlich der Festlegung des G-BA an. Einen Überblick über die zweckmäßigen Vergleichstherapien des G-BA und deren Zuordnung zu den entsprechenden Fragestellungen bietet Tabelle 30.

Tabelle 30: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Baricitinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}
1	Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren ^c vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 krankheitsmodifizierendem Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen	alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie
2	Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren ^c , die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 krankheitsmodifizierendem Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen	bDMARD in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit
3	Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen	bDMARD in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit
4	Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs ansprachen	Wechsel der bDMARD-Therapie (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab; in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie Je nach Vortherapie sollte ein Wechsel des Wirkprinzips erwogen werden.
<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: Nach einer Vortherapie mit bereits 2 Wirkstoffen einer Klasse ist eine Fortführung der Therapie mit der gleichen Wirkstoffklasse anhand der zugrunde liegenden medizinischen Rationale zu begründen.</p> <p>c: 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</p> <p>bDMARD: biotechnologisch hergestelltes krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; DAS: Disease Activity Score; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

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 und Modul 3 B keine explizite Auswahl aus den möglichen Alternativen. Für die Fragestellungen 2 und 3 ergibt sich die Auswahl des pU (Adalimumab) jedoch implizit, da der pU für diese Fragestellungen ausschließlich die Studie JADV, in der Adalimumab + MTX als Vergleichstherapie umgesetzt ist, als relevant identifiziert.

2.9.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)

2.9.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Der pU unterscheidet in seinem Dossier die Anwendungsgebiete A und B. Diese umfassen die folgenden Fragestellungen:

- Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens gemäß § 35a SGB V von Baricitinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 cDMARD oder mehreren cDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Modul 4 A)
- Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens gemäß § 35a SGB V von Baricitinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 bDMARD oder mehreren bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Modul 4 B)

Innerhalb von Anwendungsgebiet A unterscheidet der pU die Subpopulationen A1, A2 und A3, die den Fragestellungen 1, 2 und 3 der vorliegenden Nutzenbewertung entsprechen.

Das Anwendungsgebiet B entspricht der Fragestellung 4 der vorliegenden Nutzenbewertung.

Der Zusatznutzen soll jeweils vergleichend zu einer vom G-BA genannten zweckmäßigen Vergleichstherapie bewertet werden. Baricitinib kann als Monotherapie oder in Kombination mit MTX eingesetzt werden. Die Bewertung soll laut pU in den Kategorien Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie Sicherheit auf Basis von RCTs erfolgen. Der pU gibt an, nur Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen in die Bewertung einzuschließen.

Der Fragestellung und den Ein- und Ausschlusskriterien des pU zur Identifikation relevanter Studien wird bis auf den folgenden Punkt gefolgt.

Population

Entgegen der vom pU formulierten Fragestellung sind die Einschlusskriterien des pU eingeschränkt auf Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Behandlung und umfassen somit keine Patienten, die eine vorangegangene Behandlung nicht vertragen haben, für die Baricitinib ebenfalls zugelassen ist [6]. Die Beschränkung der Einschlusskriterien des pU auf Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Behandlung bleibt für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch ohne Konsequenz, da im Rahmen einer eigenen Vollständigkeitsprüfung keine weitere relevante Studie mit Patienten identifiziert wurde, die eine vorangegangene Behandlung nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 2.3).

2.9.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A und Modul 4 B (jeweils Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

In Modul 4 B verzichtet der pU auf eine Beschreibung der jeweiligen Methodik, da keine Studien zu Baricitinib und den vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien identifiziert worden seien. Im Folgenden wird daher ausschließlich auf die vom pU in Modul 4 A beschriebene Methodik, die für die Nutzenbewertung relevant ist, verwiesen und kommentiert.

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs. Die von ihm untersuchten Aspekte werden an dieser Stelle des Dossiers vom pU nicht vollständig angegeben, finden jedoch alle in seiner Bewertung der Ergebnisse Berücksichtigung. Der angewandten Methodik wird gefolgt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Angaben des pU zur Darstellung von Studiendesign und Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, Informationen zu den eingeschlossenen Studien gemäß den Anforderungen des Consolidated-Standards-of-Reporting-Trials(CONSORT)-Statements (Items 2b bis 14 inklusive Patientenflussdiagramm) zu beschreiben. Das Vorgehen des pU ist hinreichend beschrieben.

Patientencharakteristika

Der pU benennt in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5.2) nicht explizit die Patientencharakteristika, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Stattdessen verweist er auf die Beschreibung der eingeschlossenen Studie gemäß CONSORT sowie auf die Tabellen zu Patientencharakteristika der Studie JADV. Die den Tabellen zu entnehmenden Patientencharakteristika gewährleisten eine weitgehend adäquate Beschreibung der Studienpopulation. Sie werden in der vorliegenden Nutzenbewertung nur um die Patientencharakteristika Nierenfunktion (eGFR) und MTX-Dosis zu Studienbeginn und im Verlauf der Studie aufgetretene Therapieanpassungen, Therapieabbrüche sowie Studienabbrüche ergänzt. Die Patienten-

charakteristika Ethnie, Gewicht, Auftreten erster Symptome (Jahre), Krankheitsaktivität (Einschätzung des Untersuchers; VAS), hsCRP (mg/l), Erythrozytensedimentationsrate (ESR), DAS28-ESR, Seropositivität sowie der modifizierte Gesamt-Sharp-Score (mTSS) werden nicht dargestellt. Die Patientencharakteristika Krankheitsaktivität (VAS), Schmerz (VAS) sowie Gelenkerosionsstatus zu Studienbeginn sind den Ergebnistabellen zu entnehmen.

Endpunkte

Der pU beschreibt die von ihm betrachteten Endpunkte und legt dar, weshalb sie aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens relevanten Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung. Die Auswahl und die sich für die Nutzenbewertung ergebenden Konsequenzen werden in Abschnitt 2.9.2.4.3 dargestellt.

Statistische Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers.

Der pU gibt in Modul 4 A, Abschnitt 4.2.5.2 und in den Ergebnistabellen, sowie in Zusatzanalysen in Modul 5 an, alle dichotomen Endpunkte mittels a priori definierter logistischer Regressionsmodelle ausgewertet zu haben. Für die Berechnung der dargestellten Odds Ratios ist diese Angabe ausreichend und nachvollziehbar. Für die Berechnung der dargestellten RR gibt er jedoch lediglich an, ähnliche Modelle verwendet zu haben. Eine genaue Angabe des verwendeten Modells fehlt. Davon betroffen sind auch die Interaktionstests bei den Subgruppenanalysen.

Wo nötig, wurden eigene Berechnungen, beispielsweise des Peto-OR, dargestellt. Das Peto-OR bietet in bestimmten Situationen eine gute Approximation des RR. Basierend auf den Untersuchungen von Brockhaus et al. 2014 [8] wurde das Peto-OR bei seltenen Ereignissen ($\leq 1\%$) als Schätzer für das RR verwendet, wenn das beobachtete Peto-OR in Abhängigkeit vom jeweiligen Gruppengrößenverhältnis und einer 1,1-fachen tolerierten Abweichung zwischen den in der Publikation in Tabelle III angegebenen maximalen Effektstärken lag.

Metaanalysen

Da im Dossier nur eine relevante Studie identifiziert wurde, wurde vom pU auf die Beschreibung einer Methodik von Metaanalysen verzichtet. Das ist nachvollziehbar.

Sensitivitätsanalysen

Das Dossier enthält in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5.4) Angaben zu der für Sensitivitätsanalysen eingesetzten Methodik und dazu, für welche Faktoren Sensitivitätsanalysen zur

Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse durchgeführt wurden. Gründe für die Auswahl und die Beschränkung auf diese speziellen Sensitivitätsanalysen fehlen. Der Auswahl der Faktoren wird nicht gefolgt. Dies wird nachfolgend erläutert.

Der pU berichtet die in der Studie verwendeten Imputationsverfahren zur Vervollständigung fehlender oder nicht in die Analyse eingegangener Daten. Dies trat auf durch Studienabbruch, Beginn einer Rescue-Therapie oder fehlende Daten zum Erhebungszeitpunkt. Für die in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte verwendet der pU die Ersetzungsverfahren LOCF (vom pU als modifiziertes LOCF [mLOCF] bezeichnet) und NRI. Es werden jedoch keine Sensitivitätsanalysen bezüglich der Ersetzung von fehlenden Werten mittels alternativer Strategien durchgeführt. Insbesondere wurde weder eine Available-Case-Analyse, also eine Auswertung der verfügbaren Daten ohne Ersetzung der fehlenden Werte, noch für binäre Endpunkte eine Ersetzung der fehlenden Werte unter Berücksichtigung einer Varianzkorrektur [9] durchgeführt. Weiterhin liegen keine ausreichenden Angaben zu den Anteilen der ersetzten Patienten vor (siehe Abschnitt 2.9.2.4.2).

Die in Modul 4 A vom pU beschriebenen Sensitivitätsanalysen bezüglich der in den Hauptanalysen ergänzten Interaktionsterme (Treatment by Region, Treatment by Baseline) werden nicht als Sensitivitätsanalysen betrachtet, finden jedoch in den Subgruppenanalysen Berücksichtigung.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Das Dossier enthält in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5.5) Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, das heißt zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal, eingesetzt wurde. Diese wurde hinreichend genau beschrieben und begründet. Der Methodik zur Berechnung der Interaktionsterme wird gefolgt.

Der pU beschreibt, dass Subgruppenanalysen bei geringen Ereignis- oder Fallzahlen nicht dargestellt oder mit einer anderen geeigneten Kategorie zusammengefasst wurden. In Anlehnung an den Entwurf der Allgemeinen Methoden 5.0 des IQWiG (Stand: 07.12.2016) [10] argumentiert der pU, dass lediglich Effektmodifikationen mit einem Interaktions-p-Wert von kleiner 0,05 berücksichtigt werden. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt, da zurzeit keine finale Fassung der Allgemeinen Methoden 5.0 des IQWiG vorliegt. Maßgeblich für die vorliegende Nutzenbewertung ist daher die finale Fassung der Allgemeinen Methoden 4.2 des IQWiG [5]. Fehlende Subgruppenanalysen wurden anhand der vorgelegten Daten – sofern verfügbar – selbst berechnet.

Des Weiteren beschreibt der pU unter „andere Effektmodifikatoren“, dass er die mögliche Heterogenität zwischen den Ergebnissen der relevanten Teilpopulationen zu den Fragestellungen 2 und 3 mittels Interaktionstests untersucht. Sei eine Heterogenität nicht vorhanden, so sei der über alle Patienten der mITT-Population hinweg geschätzte Gesamteffekt sinnvoll interpretierbar und auf die verschiedenen Subpopulationen übertragbar. Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt (zur Begründung siehe Abschnitt 2.9.2.8.2).

Die Kommentierung der vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen einschließlich der berücksichtigten potenziellen Effektmodifikatoren erfolgt in Abschnitt 2.9.2.4.3.

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

2.9.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.9.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A und Modul 4 B (jeweils 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

Studienliste des pU

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

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. Es wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.9.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A und Modul 4 B (jeweils 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 enthält die RCT JADV, in der erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mindestens MTX ansprachen, eingeschlossen wurden. Der Einschätzung des pU zur Relevanz dieser Studie für die Fragestellungen 2 und 3 wird gefolgt.

2.9.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In Modul 4 B legt der pU keine Ergebnisse aus RCTs vor, da keine Studien zu Baricitinib und den vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien identifiziert worden seien. Im Folgenden wird daher ausschließlich auf die vom pU in Modul 4 A beschriebenen Ergebnisse aus RCTs, die für die Nutzenbewertung relevant sind, verwiesen und kommentiert.

2.9.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studie befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 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 Studie JADV sind weitgehend ausreichend.

Abweichend vom pU werden in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Fragestellungen 2 und 3 ausschließlich die Ergebnisse der jeweils relevanten Teilpopulation dargestellt und nicht zusätzlich die Ergebnisse der Gesamtpopulation (siehe Abschnitt 2.9.2.8.2).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass die Studie JADV unter anderem in Deutschland, Europa und den USA durchgeführt wurde. Dem pU zufolge liegt eine Strukturgleichheit bezüglich der klinischen Parameter zwischen der Studienpopulation und der Zielpopulation bei Patienten mit Vorbehandlung mit 1 cDMARD oder mehreren cDMARDs vor. Dadurch geht der pU davon aus, dass die in der Studie JADV beobachteten klinischen Effekte auch in der medizinischen Versorgung unter Alltagsbedingungen auftreten und die Studienergebnisse somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Diese Überlegungen ermöglichen keine Einschätzung, ob die Ergebnisse der Studie JADV auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

2.9.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.2.2, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2 und 4.3.2.3.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.3.1, 4.3.2.1.3.1, 4.3.2.2.3.1, 4.3.2.3.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 A (Anhang 4-E).

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der Bewertung als niedrig wird gefolgt. Der Einschätzung des pU, dass aufgrund zwischen den Behandlungsarmen vergleichbarer Anteile von Patienten, die die Studie JADV abgebrochen oder in der Studie eine Therapieanpassung erhalten haben (Rescue-Therapie), nicht von Verzerrungen hinsichtlich des interessierenden Behandlungseffekts auszugehen sei, wird nicht gefolgt. Die entsprechenden Konsequenzen werden im Folgenden bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene berücksichtigt.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte als niedrig. Dieser Bewertung wird nicht gefolgt.

Stetige Endpunkte der Kategorie Morbidität

Zur Auswertung der stetigen Endpunkte Anzahl druckschmerzhafter Gelenke, Anzahl geschwollener Gelenke, Schmerz (VAS), Krankheitsaktivität (VAS), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und Morgensteifigkeit wurden Werte von Patienten ab Studienabbruch oder Beginn einer Rescue-Therapie durch den davor zuletzt beobachteten Wert ersetzt (LOCF, vom pU als mLOCF bezeichnet). Für diese Endpunkte, ausgenommen Morgensteifigkeit, lag bei der Fragestellung 2 der Anteil an Patienten mit mittels LOCF ersetzten Werten bei 18,5 % im Interventionsarm und bei 28,8 % im Vergleichsarm. Bei der Fragestellung 3 lagen die entsprechenden Anteile bei 18,8 % im Interventionsarm und bei 21,8 % im Vergleichsarm. Bei diesem hohen Umfang an ersetzten Werten wird diese Ersetzungsstrategie allein, insbesondere bei progredienten Erkrankungen, nicht als adäquates Vorgehen angesehen. Es ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial.

Für Auswertungen des Endpunkts Morgensteifigkeit wurden nur die Daten derjenigen Patienten herangezogen, für die zu Studienbeginn ein per Electronic-Patient-Reported-Outcome (ePRO)-Tablet erhobener Wert vorlag; für die verbleibenden Patienten lag zu Studienbeginn kein per ePRO-Tablet erhobener Wert vor, da die ePRO-Tablets erst zu späterem Zeitpunkt an die teilnehmenden Studienzentren ausgeteilt wurden. Jedoch wurden vor Einsatz der ePRO-Tablets elektronische Tagebücher zur Erhebung der Morgensteifigkeit eingesetzt. Es ist unklar, warum die mittels elektronischen Tagebuchs erhobenen Daten nicht für die Auswertung dieses Endpunkts herangezogen wurden. Aufgrund der späten Einführung der ePRO-Tablets ist der Anteil an Patienten mit mittels LOCF ersetzten Werten für den Endpunkt Morgensteifigkeit unklar. Entgegen der Bewertung des pU ergibt sich aufgrund des unklaren Anteils an mittels LOCF ersetzten Werten ein hohes Verzerrungspotenzial.

Binäre Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Berechnung des RR bei den binären Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden alle Patienten mit fehlenden Werten (aufgrund von Studienabbruch oder Beginn einer Rescue-Therapie) zum Auswertungszeitpunkt als Non-Responder mittels NRI ersetzt. Bei der Fragestellung 2 lag der Anteil an Patienten mit mittels NRI ersetzten Werten bei 18,5 % im Interventionsarm und bei 28,8 % im Vergleichsarm. Bei der Fragestellung 3 lagen die entsprechenden Anteile bei 18,8 % im Interventionsarm und bei 21,8 % im Vergleichsarm. Aufgrund dieses hohen Anteil an ersetzten Werten wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-hsCRP \leq 3,2), körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens (HAQ-DI) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2 akut) für die Fragestellungen 2 und 3 entgegen der Bewertung des pU als hoch eingestuft.

Für den Endpunkt Remission wurde der verzerrende Einfluss des Anteils an Patienten, die die Therapie oder Studie wegen mangelnder Wirksamkeit abbrachen oder eine Rescue-Therapie begannen, auf das Ereignis als gering eingestuft. Für diesen Endpunkt wurde es als unwahrscheinlich angesehen, dass Patienten, die aus den oben genannten Gründen als Non-Responder ersetzt wurden, eine Remission erreicht hätten, wären sie bei der ihnen durch Randomisierung zugeteilten Therapie geblieben. Responderanalysen, die nicht die Remission maßen, werden anders behandelt (siehe oben), denn das Erreichen des Responsekriteriums für diese Endpunkte stellt keine vergleichbar hohe Hürde wie das Erreichen der Remission dar. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Remission wird somit in Übereinstimmung mit dem pU als niedrig eingestuft.

Endpunkte der Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen

Für die Berechnung des RR bei den Endpunkten der Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen gehen Patienten mit ihrem letzten bekannten Status vor Studienabbruch oder Beginn der Rescue-Therapie in die Analyse – also per LOCF – ein.

Für Patienten, bei denen am Ende ihrer Beobachtungszeit noch kein Ereignis für diese Endpunkte aufgetreten ist, wird also angenommen, dass auch kein Ereignis bis zum Datenschnitt eingetreten wäre. 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 [9] berücksichtigt werden. Dies war jedoch für die vom pU vorgelegten Daten nicht möglich, da keine Informationen zum Anteil der Patienten mit Studienabbruch oder Beginn einer Rescue-Therapie, die als Patienten ohne Ereignis ersetzt wurden, vorlagen. Die Robustheit der Effektschätzung war aufgrund des unbekanntem Anteils an fehlenden Werten somit nicht durch Sensitivitätsanalysen zu überprüfen. Das Verzerrungspotenzial für die

Endpunkte Gesamtmortalität, SUE, Abbruch wegen UE und Infektionen wurde daher entgegen der Bewertung des pU als hoch eingestuft.

Vom pU nicht herangezogene, in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossene Endpunkte

Über die vom pU dargestellten Endpunkte hinaus wurden zusätzlich die Endpunkte Fatigue (FACIT-F) und schwerwiegende Infektionen in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. Für den Endpunkt Fatigue (FACIT-F) liefert der pU keine Daten zu den relevanten Teilpopulationen, sodass für diesen Endpunkt die Bewertung des Verzerrungspotenzials entfällt. Für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen wurde das Verzerrungspotenzial nachträglich bewertet und aufgrund des unklaren Anteils an ersetzten Werten als hoch eingestuft.

2.9.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

Die Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität aller im Dossier beschriebenen Endpunkte wurden geprüft. Die Ergebnisse dieser Prüfung werden im Folgenden dargestellt. Dabei wird jeweils beschrieben, welche Endpunkte und gegebenenfalls Operationalisierungen in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen und ausgeschlossen wurden.

Mortalität

- Gesamtmortalität: eingeschlossen

In der Studie JADV wurde dieser Endpunkt als Anzahl der Todesfälle im Beobachtungszeitraum im Rahmen der SUE ausgewertet. Abweichend vom Vorgehen des pU wird die Gesamtmortalität ausschließlich der Endpunktkategorie Mortalität und nicht der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zugeordnet.

Morbidität

Krankheitsaktivität: Remission und niedrige Krankheitsaktivität

Der pU benennt verschiedene aus seiner Sicht patientenrelevante Instrumente zur Messung der Krankheitsaktivität. Eine Veränderung der Krankheitsaktivität ist jedoch nicht per se patientenrelevant. Patientenrelevant ist viel mehr das Erreichen des Therapieziels (Remission oder niedrige Krankheitsaktivität). Vor diesem Hintergrund werden im Folgenden die einzelnen Instrumente zur Messung der Krankheitsaktivität (Remission und niedrige Krankheitsaktivität) und deren Operationalisierung hinsichtlich ihrer Patientenrelevanz kommentiert.

- DAS28-hsCRP: teilweise eingeschlossen
 - mittlere Veränderung des DAS28-hsCRP: nicht eingeschlossen
 - Anteil Patienten mit DAS28-hsCRP $\leq 3,2$ (als Definition niedriger Krankheitsaktivität): eingeschlossen
 - Anteil Patienten mit DAS28-hsCRP $< 2,6$: nicht eingeschlossen

Der DAS28-hsCRP ist ein klinisches Konstrukt zur Bewertung der Krankheitsaktivität der rheumatoiden Arthritis und kombiniert Informationen zu druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken, zum hsCRP als Entzündungsparameter sowie zur vom Patienten auf einer VAS angegebenen Krankheitsaktivität [11].

Der pU äußert sich nicht explizit zur Patientenrelevanz der mittleren Veränderung des DAS28-hsCRP. Er zieht diese Operationalisierung jedoch für seine Ableitung des Zusatznutzens heran. Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Die Veränderung des DAS28-hsCRP ist nicht per se patientenrelevant und wurde daher nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

Des Weiteren schließt der pU den Anteil an Patienten mit DAS28-hsCRP $\leq 3,2$ in seine Ableitung des Zusatznutzens ein. Diesem Vorgehen wird gefolgt. Insbesondere für Patienten, die keine Remission erreichen können, stellt das Erreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität – operationalisiert über das Erreichen eines DAS28-hsCRP $\leq 3,2$ – als Therapieziel einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Der pU liefert eine Quelle, der zufolge eine Remission bei einem DAS28-Score von $< 2,6$ vorläge [11], und führt auch an, dass im IQWiG-Bericht „Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie bei der rheumatoiden Arthritis“ [12] die Remission basierend auf DAS28 als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt sei. Dieser Einschätzung wird nicht mehr gefolgt. Gemäß der aktuellen Empfehlungen der ACR/EULAR-Arbeitsgruppe wird die Definition über einen DAS28-Score von $< 2,6$ als nicht ausreichend stringent zur Erhebung der klinischen Remission angesehen. Diese erfasse unter anderem auch Patienten, die noch eine bedeutsame Restkrankheitsaktivität aufweisen [13]. Daher wird dem Vorgehen des pU, den Anteil an Patienten mit DAS28-hsCRP $< 2,6$ einzuschließen, nicht gefolgt. Stattdessen wird die Remission als patientenrelevanter Endpunkt basierend auf den aktuellen Empfehlungen der EULAR eingeschlossen (siehe Anteil Patienten mit SDAI $\leq 3,3$ sowie Kommentare zu den Ergebnissen zur Remission sowie zur niedrigen Krankheitsaktivität).

- SDAI: teilweise eingeschlossen
 - mittlere Veränderung des SDAI: nicht eingeschlossen
 - Anteil Patienten mit $SDAI \leq 3,3$ (als indexbasierte Definition der Remission gemäß ACR/EULAR): eingeschlossen

Der SDAI ist ein klinisches Konstrukt zur Bewertung der Krankheitsaktivität der rheumatoiden Arthritis und kombiniert unter anderem – wie der DAS28-hsCRP – Informationen zu druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken, zum hsCRP als Entzündungsparameter und zur vom Patienten auf einer VAS angegebenen Krankheitsaktivität. Zusätzlich fließt in den SDAI die vom Untersucher auf einer VAS angegebene Krankheitsaktivität ein [14].

Der pU äußert sich nicht explizit zur Patientenrelevanz der mittleren Veränderung des SDAI. Er zieht diese Operationalisierung jedoch für seine Ableitung des Zusatznutzens heran. Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Die Veränderung des SDAI ist nicht per se patientenrelevant und wurde daher nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

Des Weiteren schließt der pU den Anteil an Patienten mit $SDAI \leq 3,3$ in seine Ableitung des Zusatznutzens ein. Diesem Vorgehen wird gefolgt. Die Remission – operationalisiert über das Erreichen eines $SDAI \leq 3,3$ (indexbasierte Definition der Remission gemäß ACR/EULAR) – stellt als Therapieziel einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

- CDAI: nicht eingeschlossen

Der CDAI ist ein klinisches Konstrukt zur Bewertung der Krankheitsaktivität der rheumatoiden Arthritis und unterscheidet sich vom SDAI nur dahin gehend, dass der hsCRP-Wert nicht in den CDAI einfließt [15].

Der pU zieht verschiedene Operationalisierungen des Endpunkts für die Ableitung des Zusatznutzens heran:

- mittlere Veränderung des CDAI
- Anteil Patienten mit $CDAI \leq 10$

Der pU äußert sich nicht explizit zur Patientenrelevanz der mittleren Veränderung des CDAI. Er zieht diese Operationalisierung jedoch für seine Ableitung des Zusatznutzens heran. Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Die Veränderung des CDAI ist nicht per se patientenrelevant und wurde daher nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

Der pU schließt außerdem den Anteil an Patienten mit $CDAI \leq 10$ in seine Ableitung des Zusatznutzens ein. Da die niedrige Krankheitsaktivität, die durch einen $CDAI \leq 10$ angezeigt wird, bereits in der Operationalisierung $DAS28-hsCRP \leq 3,2$ in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wird, wird der Anteil Patienten mit $CDAI \leq 10$ nicht zusätzlich eingeschlossen.

Aufgrund der aktuellen Diskussion um die neu definierten Remissionskriterien wäre die Berechnung der Remission auf Basis des CDAI ($\text{CDAI} \leq 2,8$) informativ gewesen (siehe Kommentar unten).

- Anteil Patienten mit gutem Ansprechen (EULAR: „good Response“, DAS28-basiert): nicht eingeschlossen

Gutes Ansprechen (EULAR: „good Response“) basiert auf DAS28-Werten. Es ist definiert als das Vorliegen sowohl eines Werts $\leq 3,2$ nach Studienbeginn als auch einer Verbesserung im Vergleich zu Studienbeginn um $> 1,2$ [16].

Der pU argumentiert auf Basis seiner Einschätzung zur Patientenrelevanz des DAS28, dass auch die EULAR-Response-Kriterien, deren Grundlage der DAS28 ist, patientenrelevant seien. Dieser Argumentation wird ausschließlich hinsichtlich des Erreichens des Therapieziels, nicht jedoch hinsichtlich der Veränderung des DAS28 gefolgt (siehe oben). Der Endpunkt Anteil Patienten mit gutem Ansprechen (EULAR: „good Response“, DAS28-basiert) wird nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen, da der relevante Wert $\leq 3,2$ nach Studienbeginn bereits durch den Einschluss des Endpunkts Anteil Patienten mit $\text{DAS28-hsCRP} \leq 3,2$ (als Definition niedriger Krankheitsaktivität) in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt wird (siehe oben).

Kommentare zu den Ergebnissen zur Remission sowie zur niedrigen Krankheitsaktivität

Zur Remission gemäß ACR/EULAR legt der pU für die relevanten Teilpopulationen weder Auswertungen auf Basis der booleschen Definition noch auf Basis des CDAI ($\leq 2,8$), sondern ausschließlich auf Basis des SDAI ($\leq 3,3$) vor. Es ist unklar, weshalb der pU nur Auswertungen auf Basis des SDAI für die relevanten Teilpopulationen vorlegt, zumal Auswertungen auch auf Basis der booleschen Definition und auf Basis des CDAI in der Studie JADV geplant waren und der pU auch diese Definitionen in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5.2) als Remissionskriterien aufführt.

Zur niedrigen Krankheitsaktivität legt der pU für die relevanten Teilpopulationen Auswertungen auf Basis des $\text{DAS28-hsCRP} (\leq 3,2)$ und des CDAI (≤ 10) vor. Es ist unklar, weshalb der pU nicht auch Auswertungen auf Basis des SDAI (≤ 11) für die relevanten Teilpopulationen vorlegt, zumal diese Auswertungen in der Studie JADV geplant waren und der pU auch diese Definition in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5.2) als Kriterium für eine niedrige Krankheitsaktivität aufführt.

Weitere Morbiditätsendpunkte

- Anzahl druckschmerzhafter und Anzahl geschwollener Gelenke: eingeschlossen

In der Studie JADV wurden 68 Gelenke auf Druckschmerzhaftigkeit und 66 Gelenke auf Schwellung untersucht. Mittels einer 2-Punkte-Skala wird der Grad der Schwellung und des Druckschmerzes der Gelenke ermittelt.

Der pU beschreibt in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5.2), im Dossier werde die Änderung der Anzahl der druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenke im Beobachtungszeitraum als separater Endpunkt geführt, basierend auf 28 Gelenken (28 Joint Count). Darüber hinaus würden für die Berechnung verschiedener Konstrukte 28 Gelenke herangezogen (beispielsweise DAS28-hsCRP).

Da der pU für die relevanten Teilpopulationen nur Auswertungen basierend auf 28 Gelenken liefert, werden diese Auswertungen für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

- Schmerz (Patient Assessment of Pain [PAP]) (VAS): eingeschlossen

In der Studie JADV wurde Schmerz mittels einer VAS (0 bis 100 mm) erhoben. Patienten wurden gebeten, die empfundene Schmerzintensität zu beurteilen, wobei ein Wert von 0 mm „keine Schmerzen“ und ein Wert von 100 mm „stärkste vorstellbare Schmerzen“ bedeutet.

Der pU zieht verschiedene Operationalisierungen des Endpunkts für die Ableitung des Zusatznutzens heran:

- mittlere Veränderung von Schmerz (VAS) (präspezifiziert)
- Anteil Patienten mit einer Verbesserung von Schmerz (VAS) ≥ 10 mm (nicht präspezifiziert)
- Anteil Patienten mit einer Verbesserung von Schmerz (VAS) ≥ 20 mm (nicht präspezifiziert)

Der pU begründet die Vorlage der Responderanalysen damit, dass eine Veränderung von ≥ 10 mm etabliert und anerkannt sei, um eine klinisch relevante Veränderung des Schmerzes nachzuweisen, und damit, dass eine Veränderung von ≥ 20 mm ebenso validiert sei. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt. In den vom pU vorgelegten Validierungsstudien für eine Minimal important Difference (MID) bei rheumatoider Arthritis für Schmerz (VAS, in einer Studie eine numerische Ratingskala) [17-24] liegt die angegebene MID zwischen 4 und 20 mm. Aufgrund der sehr unterschiedlichen Ergebnisse lässt sich aus den vorliegenden Quellen keine MID ableiten. Daher werden die Endpunkte Anteil Patienten mit einer Verbesserung von Schmerz (VAS) ≥ 10 mm und ≥ 20 mm nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. Stattdessen wird ausschließlich die mittlere Veränderung des Endpunkts betrachtet.

- Krankheitsaktivität (Patient's Global Assessment of Disease Activity [PtGADA]) (VAS): eingeschlossen

In der Studie JADV wurde die globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten mittels einer VAS (0 bis 100 mm) erhoben. Gemäß Angaben des pU in Modul 4 A wurden die Patienten gebeten, die Schwere der Symptome zu beurteilen, wobei ein Wert von 0 mm „keine Symptome“ und ein Wert von 100 mm „stärkste vorstellbare Symptome“ bedeutet.

Der pU zieht verschiedene Operationalisierungen des Endpunkts für die Ableitung des Zusatznutzens heran:

- mittlere Veränderung von Krankheitsaktivität (VAS) (präspezifiziert)
- Anteil Patienten mit einer Verbesserung von Krankheitsaktivität (VAS) ≥ 10 mm (nicht präspezifiziert)
- Anteil Patienten mit einer Verbesserung von Krankheitsaktivität (VAS) ≥ 20 mm (nicht präspezifiziert)

Der pU begründet die Vorlage der Responderanalysen damit, dass eine Veränderung von ≥ 10 mm etabliert und anerkannt sei, um eine klinisch relevante Veränderung der Krankheitsaktivität nachzuweisen, und damit, dass eine Veränderung ≥ 20 mm ebenso validiert sei. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt. Der Grund hierfür ist, dass in den vom pU vorgelegten Studien zur MID je nach Methodik der MID-Bestimmung die berechneten MID-Werte zwischen 6 und 20 mm liegen [21-24]. Außerdem ist unklar, in welchen dieser Studien das gleiche Instrument eingesetzt wurde wie in der Studie JADV. Der pU liefert die genaue Item-Formulierung zur VAS nicht, und diese Information liegt auch für die Studien zur MID nicht vor. In der Literatur wird beschrieben, dass es sehr unterschiedliche Frageformulierungen und Referenzperioden dieses Instruments gibt [25].

Aufgrund der Heterogenität der in den vorgelegten Studien verwendeten Items, der Unklarheit des verwendeten Items des pU (Item-Formulierung unbekannt: Krankheitsaktivität versus Symptomschwere) und der zusätzlich vorliegenden Spanne der berechneten MID kann keine Aussage zur Validität der MID und keine Festlegung einer MID für das vom pU verwendete Item getroffen werden. Daher werden die Endpunkte Anteil Patienten mit einer Verbesserung von Krankheitsaktivität (VAS) ≥ 10 mm und ≥ 20 mm nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. Stattdessen wird ausschließlich die mittlere Veränderung des Endpunkts betrachtet.

- 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 [26,27].

Der pU zieht verschiedene Operationalisierungen des Endpunkts für die Ableitung des Zusatznutzens heran:

- mittlere Veränderung des HAQ-DI (präspezifiziert)
- Anteil Patienten mit einer Verbesserung des HAQ-DI $\geq 0,22$ Punkte (präspezifiziert)
- Anteil Patienten mit einer Verbesserung des HAQ-DI $\geq 0,3$ Punkte (präspezifiziert)

Der pU legt Quellen vor, aus denen die Validität der Verbesserung des HAQ-DI um $\geq 0,22$ Punkte für eine klinisch relevante Verbesserung des körperlichen Funktionsstatus hervorgeht [19,28]. Daher wird ausschließlich diese Operationalisierung und – abweichend vom Vorgehen des pU – nicht die Veränderung des HAQ-DI und nicht der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung des HAQ-DI um $\geq 0,3$ Punkte für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

- Morgensteifigkeit: eingeschlossen

Die Morgensteifigkeit beschreibt eine Einschränkung der Beweglichkeit der Gelenke, die direkt nach dem Aufwachen von den Patienten wahrgenommen wird. In der Studie JADV wurde die Dauer der Morgensteifigkeit in Minuten mittels eines ePRO-Tablets oder eines elektronischen Tagebuchs erhoben.

- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): eingeschlossen

Die Erhebung des Gesundheitszustands über den EQ-5D erfolgte anhand einer VAS (0 bis 100 mm), auf welcher der Patient seinen Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung einschätzt. Dabei steht 0 mm für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 mm für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand [29].

Der pU zieht verschiedene Operationalisierungen des Endpunkts für die Ableitung des Zusatznutzens heran:

- mittlere Veränderung des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) (präspezifiziert)
- Anteil Patienten mit einer Verbesserung des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) ≥ 10 mm (nicht präspezifiziert)

Der pU beschreibt, dass für Patienten mit rheumatoider Arthritis keine MID für die EQ-5D VAS identifiziert werden konnte. Er begründet die Vorlage der Responderanalyse damit, dass ein Responsekriterium von 10 mm als beste Annäherung zu den in einer Population von Krebspatienten validierten MIDs von 7 mm und 12 mm gewählt wurde. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden nur MIDs als relevant betrachtet, die bei Patienten mit rheumatoider Arthritis validiert sind. Daher wird der Anteil Patienten mit einer Verbesserung des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) ≥ 10 mm nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen und nur die mittlere Veränderung des Endpunkts betrachtet.

- schwerste Müdigkeit: nicht eingeschlossen

In der Studie JADV wurde die schwerste Müdigkeit mittels einer numerischen 11-Punkte-Skala erhoben. Hierbei wurden Patienten gebeten, ihre Müdigkeit während der letzten 24 Stunden einzuschätzen, wobei ein Wert von 0 „keine Müdigkeit“ und ein Wert von 10 „Müdigkeit so schlecht wie nur vorstellbar“ bedeutet.

Der pU schließt den Endpunkt schwerste Müdigkeit in seine Ableitung des Zusatznutzens ein. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Der Grund hierfür ist, dass Müdigkeitssymptome bereits im Endpunkt Fatigue über das in der Studie JADV eingesetzte Instrument FACIT-F abgedeckt werden (siehe unten) und Fatigue der bevorzugte Endpunkt ist, da Fatigue in Patientenbeschreibungen gegenüber Müdigkeit klar hervorsteht [30-32].

- Fatigue (FACIT-F): eingeschlossen, keine Daten für die relevanten Teilpopulationen vorhanden

Die FACIT-F-Skala wurde in der Studie JADV eingesetzt und ist ein validiertes Selbsterhebungsinstrument, das zur Messung der Fatigue bei Patienten mit chronischer Erkrankung entwickelt wurde [33,34]. 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 liefert für den Endpunkt Fatigue (FACIT-F) keine Daten für die relevanten Teilpopulationen. Er liefert auch keine Begründung dafür, dass er diesen für Patienten mit rheumatoider Arthritis hochrelevanten Endpunkt nicht einschließt. Das Vorgehen des pU ist nicht nachvollziehbar, da der FACIT-F bei Patienten mit rheumatoider Arthritis validiert ist [34]. Der pU selbst beschreibt Fatigue als ein wiederkehrendes, stark beeinträchtigendes Problem für Patienten mit rheumatoider Arthritis, die es nach dem Schmerz als das belastendste Krankheitssymptom beschreiben [30,31]. Aus diesen Gründen wird – abweichend vom Vorgehen des pU – der Endpunkt Fatigue (FACIT-F) in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

- Fragebogen zur Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivitäten: Rheumatoide Arthritis (WPAI-RA): nicht eingeschlossen

Der Fragebogen zur Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivitäten: Rheumatoide Arthritis (WPAI-RA) wurde in der Studie JADV eingesetzt und misst den Effekt der allgemeinen Gesundheit sowie der Symptomschwere auf die Arbeitsproduktivität und Aktivitäten innerhalb der letzten 7 Tage. Der Fragebogen besteht aus 6 Items, die die Arbeitsproduktivität insgesamt und die Einschränkung regulärer Aktivitäten abdecken [35].

Der pU schließt den WPAI-RA nicht in die Nutzenbewertung ein und liefert für diesen Endpunkt keine Daten für die relevanten Teilpopulationen. Auch legt der pU für den

WPAI-RA keine Angaben zur Validierung vor. Daher wird der WPAI-RA nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- SF-36v2 akut: eingeschlossen

Der SF-36 ist ein generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Er besteht aus 36 Fragen, die zu 8 Domänen zusammengefasst werden. Diese werden wiederum zu einem psychischen Summenscore (Mental Component Summary [MCS]) und einem körperlichen Summenscore (Physical Component Summary [PCS]) zusammengefasst, wobei höhere Werte eine bessere Lebensqualität anzeigen [36].

Der pU wertet sowohl die 8 Einzeldomänen als auch die beiden Summenscores getrennt aus. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden primär die Ergebnisse der beiden Summenscores berücksichtigt.

Der pU zieht verschiedene präspezifizierte Operationalisierungen des Endpunkts für die Ableitung des Zusatznutzens heran:

- mittlere Veränderung des körperlichen Summenscores des SF-36v2 akut
- Anteil Patienten mit einer Verbesserung des körperlichen Summenscores des SF-36v2 akut ≥ 5 Punkte
- mittlere Veränderung des psychischen Summenscores des SF-36v2 akut
- Anteil Patienten mit einer Verbesserung des psychischen Summenscores des SF-36v2 akut ≥ 5 Punkte
- mittlere Veränderung der Domänen des SF-36v2 akut

Die vom pU vorgelegten Quellen [37-41] sind nicht geeignet, die Verbesserung um ≥ 5 Punkte als MID zu validieren. Jedoch wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung die zusätzliche Quelle Kosinski et al. 2000 identifiziert [28], in der für den SF-36 akut eine MID bei Patienten mit rheumatoider Arthritis ermittelt wurde. Unter anderem wurde dabei der Anker globale patientenseitige Einschätzung der Schwere der rheumatoiden Arthritis eingesetzt. Für diesen Anker liegt die MID für den körperlichen Summenscore bei 4,4 und für den psychischen Summenscore bei 4,7. Die in der Studie JADV präspezifizierte MID von 5 wird somit durch die Quelle Kosinski et al. 2000 gestützt. Daher wird dem Vorgehen des pU, die Operationalisierungen der Verbesserung um ≥ 5 Punkte für die Summenscores heranzuziehen, gefolgt.

Die weiteren vom pU vorgelegten Operationalisierungen der Summenscores des SF-36v2 werden daher nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

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

- SUE: eingeschlossen
- Therapieabbruch wegen UE: eingeschlossen
- schwere UE (ohne ausschließliche Laborereignisse): nicht eingeschlossen

Schwere UE (ohne ausschließliche Laborereignisse) werden nicht eingeschlossen, da es bei diesen UE unklar ist, anhand welcher Kriterien sie vom Untersucher im Case Report Form (CRF) als schwere UE verzeichnet wurden.

- Studienabbruch wegen UE: nicht eingeschlossen

Der Endpunkt Studienabbruch wegen UE wird nicht eingeschlossen, da Studienabbrüche wegen UE bereits in der Operationalisierung des Endpunkts Therapieabbruch wegen UE enthalten sind.

- spezifische UE: teilweise eingeschlossen

Zum einen soll die Auswahl spezifischer UE für die Nutzenbewertung anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen und unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz erfolgen. Auf dieser Basis konnten jedoch keine spezifischen UE ausgewählt werden, da der pU für die relevanten Teilpopulationen keine Auswertungen zu den Einzelereignissen, anhand derer spezifische UE ausgewählt werden sollten, liefert. Solche Auswertungen der Einzelereignisse sind sowohl für UE als auch für SUE und Abbruch wegen UE von Relevanz.

Zum anderen können auch spezifische UE ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Auf Basis dieser Methodik wurden folgende spezifische UE ausgewählt:

- Infektionen
- schwerwiegende Infektionen

Diese Endpunkte sind operationalisiert über den Anteil an Patienten mit mindestens einem UE (Infektionen) beziehungsweise SUE (schwerwiegende Infektionen) in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ im Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) V18.0.

Zusätzlich zum auch in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen spezifischen UE Infektionen schließt der pU die folgenden UE unter „UE von besonderem Interesse“ ein:

- schwere Infektionen
- kardiovaskuläre Ereignisse
- Malignität
- Depressionen: Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS-SR₁₆)
- allergische Reaktionen / Hypersensitivität
- gastrointestinale Perforationen

Diese Auswahl des pU wird aus verschiedenen Gründen nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen:

Schwere Infektionen werden nicht eingeschlossen, da unklar ist, anhand welcher Kriterien sie vom Untersucher im CRF als schwere Infektionen verzeichnet wurden.

Kardiovaskuläre Ereignisse sowie Depressionen werden nicht eingeschlossen, da sie nicht als UE eingestuft werden, sondern als eine Auswahl von Komorbiditäten der Grunderkrankung. Für die Nutzenbewertung werden Endpunkte herangezogen, die spezifisch für die Indikation und die Wirkstoffe sind, nicht jedoch solche, die sich auf Komorbiditäten der Grunderkrankung beziehen.

Die UE Malignität, allergische Reaktionen / Hypersensitivität sowie gastrointestinale Perforationen werden nicht eingeschlossen, da auf Basis des Dossiers nicht ersichtlich ist, inwieweit sie das Kriterium der besonderen Bedeutung für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe erfüllen.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Auswahl der Subgruppenmerkmale

Der pU legt Subgruppenanalysen unter anderem für folgende Merkmale vor:

- Geschlecht (Männer / Frauen)
- Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre)
- Zentrums- und Ländereffekte

Diese Subgruppenmerkmale wurden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Für Zentrums- und Ländereffekte wurde dabei das Subgruppenmerkmal Region (USA und Kanada / Zentral- und Südamerika und Mexiko / Ost-Europa / West-Europa / Asien ohne Japan / Japan / restliche Welt), welches Stratifizierungsfaktor war, ausgewählt.

Der pU legt außerdem eine Vielzahl an Analysen zu a priori spezifizierten Subgruppen vor, deren Merkmale gegebenenfalls zwischen verschiedenen Schweregraden der rheumatoiden Arthritis unterscheiden. Davon wurden für die vorliegende Nutzenbewertung Subgruppenanalysen zu folgenden den Krankheitsverlauf beeinflussenden Faktoren herangezogen:

- Krankheitsaktivität (DAS28-hsCRP $\leq 5,1$ / $> 5,1$)
- Gelenkerosionsstatus (1-2 Gelenkerosionen + Seropositivität / ≥ 3 Gelenkerosionen)

Das Subgruppenmerkmal Gelenkerosionsstatus wurde herangezogen, weil es auch Stratifizierungsfaktor war.

Interpretation der Subgruppenergebnisse durch den pU

Der pU beschreibt in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.5) zunächst, welche Subgruppenanalysen er durchführt und dass er bei Interaktionstermen mit einem p-Wert von $< 0,05$ (siehe auch Abschnitt 2.9.2.2, Subgruppen / Effektmodifikatoren) die Ergebnisse auf Endpunktebene vergleicht und bewertet. Im Weiteren gibt der pU jedoch an, die Anzahl der in der Studie JADV beobachteten Effektmodifikationen liege im oder deutlich unterhalb des Bereichs der erwarteten Ergebnisse. Auch seien keine auffälligen Häufungen über die Endpunkte oder Subgruppen hinweg zu beobachten. Aufgrund dessen gehe der pU insgesamt nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts aus. Der Schlussfolgerung des pU wird nicht gefolgt. Aus einem Vergleich zwischen der Anzahl der beobachteten und der erwarteten Effektmodifikationen ist nicht zu schlussfolgern, dass insgesamt keine Modifikation des Behandlungseffekts vorläge. Stattdessen ist eine Untersuchung und Beurteilung von Effektmodifikationen auf Endpunktebene erforderlich (siehe Abschnitte 2.5.2.4 und 2.6.2.4).

2.9.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Baricitinib herangezogen.

2.9.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

2.9.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

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

2.9.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.9.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Der pU beschreibt und begründet in Modul 4 A seine Kategorisierung der im Dossier dargestellten Endpunkte in die Zielgrößenkategorien schwerwiegende und nicht schwerwiegende Symptome (beziehungsweise Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen. Die Kategorisierung der Endpunkte, für die gemäß der vorliegenden Nutzenbewertung Effekte vorliegen, ist in Abschnitt 2.5.3.1 dargestellt und begründet. Für Endpunkte, für die gemäß der vorliegenden Nutzenbewertung keine Effekte vorliegen oder die darin nicht eingeschlossen wurden, wird die Kategorisierung nicht kommentiert.

Der pU verweist auf die Evidenzstufe 1b der von ihm zur Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie JADV, auf das aus seiner Sicht niedrige Verzerrungspotenzial auf Studienebene und die Validität der Erhebungsinstrumente und Patientenrelevanz der von ihm betrachteten Endpunkte. Der pU führt aus, dass die Studie hochwertig und zudem von ausreichender Größe und daher grundsätzlich geeignet sei, Belege für einen Zusatznutzen zu liefern.

Den Einschätzungen des pU zur Evidenzstufe und zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie JADV gefolgt. Abweichend von der Einschätzung des pU ist die Patientenrelevanz nicht für alle vom pU eingeschlossenen Endpunkte und nicht für alle Operationalisierungen belegt (siehe Abschnitt 2.9.2.4.3).

Entgegen der Einschätzung des pU sind die besonderen Anforderungen zur Ableitung von Belegen für einen Zusatznutzen auf Basis von lediglich 1 Studie [5] für die Studie JADV nicht gegeben. Darüber hinaus liegt – abweichend von der Einschätzung des pU – für alle eingeschlossenen Endpunkte mit verwertbaren Daten – mit Ausnahme des Endpunkts Remission – ein hohes Verzerrungspotenzial (siehe Abschnitte 2.5.2.2 und 2.6.2.2) und eine dadurch reduzierte Ergebnissicherheit vor, sodass für diese Endpunkte maximal ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden kann. Da die beobachteten Effekte ausschließlich bei Endpunkten reduzierter Ergebnissicherheit vorlagen, kann auch in der Gesamtaussage maximal ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

In Modul 4 B beschreibt der pU, dass keine relevanten Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Baricitinib für die vorliegende Fragestellung (Fragestellung 4 der Nutzenbewertung) identifiziert wurden und somit eine Beschreibung der Aussagekraft der Nachweise entfällt. Dies ist nachvollziehbar.

2.9.2.8.2 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 und Modul 4 B (jeweils Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Für die Fragestellung 1 führt der pU aus, dass keine direkte Evidenz zum Vergleich von Baricitinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliege und somit kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden könne. Dem wird gefolgt (siehe Abschnitt 2.4).

Für die Fragestellungen 2 und 3 bestünde aus Sicht des pU aufgrund der Leitlinienempfehlungen und der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA die Notwendigkeit, für den Nachweis des Zusatznutzens von Baricitinib die gesamte Population (mITT-Population) der Studie JADV heranzuziehen. Hierzu führt der pU aus, dass Heterogenitätstests zwischen den relevanten Teilpopulationen keine Heterogenität zeigten und er daher davon ausgehe, dass die über die gesamte Studienpopulation zu beobachtenden Effekte auch auf die verschiedenen Subpopulationen übertragbar seien. Dem pU zufolge könnten demnach die Ergebnisse der mITT-Population herangezogen werden, um den Zusatznutzen von Baricitinib abzuleiten. Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Heterogenitätstests zwischen den relevanten Teilpopulationen (die in ihrer Gesamtheit wiederum nur einen Teil der mITT-Population umfassen) erlauben keine Beurteilung, ob für die Fragestellungen 2 und 3 jeweils die mITT-Population zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden kann. Die mITT-Population umfasst außerdem Patienten, die entgegen der Empfehlung gemäß EPAR zu Baricitinib [7] während der Studie zusätzlich zu MTX mit mindestens einem weiteren cDMARD behandelt wurden und die daher – auch vom pU – in keine der beiden relevanten Teilpopulationen eingeschlossen wurden. Aus diesen Gründen wird für die vorliegende Nutzenbewertung für die Fragestellungen 2 und 3 die jeweils relevante Teilpopulation zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Für die Fragestellungen 2 und 3 leitet der pU auf Basis der mITT-Population der Studie JADV jeweils einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ab. Dies weicht von der vorliegenden Nutzenbewertung ab (siehe Abschnitte 2.5.3.2 und 2.6.3.2). Die Gründe hierfür sind, dass der pU Endpunktoptimalisierungen herangezogen hat, die in die vorliegende Nutzenbewertung nicht eingeschlossen wurden (siehe Abschnitt 2.9.2.4.3), die Bewertung des Verzerrungspotenzials durch den pU als niedrig für alle Endpunkte (siehe Abschnitte 2.5.2.2 und 2.6.2.2) und das Heranziehen der mITT-Population statt der relevanten Teilpopulationen.

Zusätzlich stellt der pU qualitative Überlegungen zum Zusatznutzen von Baricitinib hinsichtlich des Wirkmechanismus, der Compliance, des Wirkeintritts und des nicht mehr zu erwartenden Wirkverlusts an. Diese Aspekte führt der pU in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.2) zum 1. Mal auf und hat sie nicht vorab, beispielsweise als patientenrelevante Endpunkte, definiert. Entsprechende Quellen liefert der pU nicht. Daher werden diese Aspekte nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

In Modul 4 B beschreibt der pU für die Fragestellung 4, dass keine relevanten Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Baricitinib für die vorliegende Fragestellung identifiziert wurden und aus diesem Grund kein Zusatznutzen beansprucht wird. Dies ist nachvollziehbar.

Die detaillierte Bewertung zur Wahrscheinlichkeit und zum Ausmaß des Zusatznutzens von Baricitinib ist den Abschnitten 2.4.2, 2.5.3, 2.6.3 und 2.7.2 zu entnehmen.

2.9.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.9.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Baricitinib eingesetzt.

2.9.2.9.2 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 Baricitinib herangezogen.

2.9.2.9.3 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. Der pU legt im Dossier vielmehr selbst Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

2.9.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Eine Kommentierung der Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt 2.9.2.4.3 der vorliegenden Bewertung.

3 Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die rheumatoide Arthritis stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation von Baricitinib [6]. Baricitinib ist als Monotherapie oder in Kombination mit MTX indiziert zur „Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben“.

Aus der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich für die Zielpopulation 4 Fragestellungen:

- Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren und mit unzureichendem Ansprechen auf eine Vorbehandlung mit 1 klassischen DMARD (Fragestellung 1)
- Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren und mit unzureichendem Ansprechen auf eine Vorbehandlung mit 1 klassischen DMARD (Fragestellung 2)
- Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine Vorbehandlung mit mehreren klassischen DMARDs (Fragestellung 3)
- Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine Vorbehandlung mit 1 bDMARD oder mehreren bDMARDs (Fragestellung 4)

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Es besteht laut pU für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf cDMARDs und / oder bDMARDs ansprechen, erheblicher Bedarf an weiteren Therapieoptionen. Der pU begründet dies damit, dass eine unzureichende Behandlung und damit verbundene irreversible Gelenkschäden, die klinische Symptomatik und auftretende Begleiterkrankungen zu einer verschlechterten Lebensqualität, Behinderungen, Arbeitslosigkeit und erhöhter Sterblichkeit führen würden.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Zunächst leitet der pU die Prävalenz der rheumatoiden Arthritis von 0,5 % bis 0,8 % in der erwachsenen deutschen Bevölkerung aus der Literatur ab [42-44]. Den Anteil der erwachsenen Bevölkerung an der Gesamtbevölkerung in Deutschland im Jahr 2016 errechnet der pU aus Daten des Statistischen Bundesamtes [45]. Es ergibt sich somit eine Prävalenz von 342 208 bis 547 532 erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis.

Baricitinib ist für Patienten in der Zweitlinientherapie und weiteren Therapielinien zugelassen [6]. Daher leitet der pU in 3 weiteren Schritten die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis ab, die für eine Behandlung mit DMARDs infrage kommen.

Schritt 1: Anteil der erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis

Einen Anteil von 68,7 % der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis (54,9 % Patienten mit mittelschwerer und 13,8 % Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis) entnimmt der pU einer Auswertung der Daten der Kerndokumentation des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums aus dem Jahr 2016 (Datenstand 2014) [3]. Darin wurden 5364 Patienten mit rheumatoider Arthritis untersucht, für die Angaben zur Basistherapie vorliegen. An der Kerndokumentation nehmen bundesweit ambulante und stationäre rheumatologische Einrichtungen teil. Der pU ermittelt auf diese Weise eine Anzahl von 235 097 bis 376 155 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis.

Schritt 2: Anteil der erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis, die mit einem DMARD behandelt werden

Aus der Kerndokumentation des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums [3] sowie der CAPEA-Studie [44] entnimmt der pU, dass circa 11 % bis 12 % der Patienten mit rheumatoider Arthritis beispielsweise aufgrund von Kontraindikationen nicht mit DMARDs behandelt werden. Im Umkehrschluss erhalten 88 % bis 89 % der im vorangegangenen Schritt ermittelten Patienten eine DMARD-Therapie. Dies entspricht einer Anzahl von 206 885 bis 334 778 Patienten. Die CAPEA-Studie [46] ist eine multizentrische, nicht interventionelle prospektive Beobachtungsstudie, die zwischen 2010 und 2013 bundesweit 1301 Patienten aus 89 rheumatologischen Praxen, Ambulanzen und Kliniken einschloss.

Schritt 3: GKV-Anteil

Der pU errechnet ausgehend von einem GKV-Anteil von 87 % [47] eine Anzahl von 179 990 bis 291 257 GKV-Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis, die mit einem DMARD behandelt werden.

Der pU schreibt, dass für die weitere Ableitung der Zielpopulation sowohl Daten über das Vorliegen von Risikofaktoren als auch Angaben über die Vortherapie der Patienten benötigt werden. Laut pU ist die Herleitung allein auf Basis der Kerndokumentation nicht möglich, da diese keine Daten zu den erhaltenen Vortherapien der Patienten liefert [44]. Daher zieht er für die Bestimmung der Zielpopulation neben den aktuellen Verordnungszahlen den Behandlungsalgorithmus der aktuellen S1-Leitlinie zur medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis heran [48] unter der Annahme, dass Patienten gemäß des Therapiealgorithmus dieser Leitlinie behandelt werden. In der Leitlinie wird die sequenzielle medikamentöse Therapie bei rheumatoider Arthritis beschrieben.

Dem pU zufolge kommen solche Patienten für eine Therapie mit Baricitinib infrage, die eine der genannten zweckmäßigen Vergleichstherapien erhalten haben oder dafür infrage kommen. Aus Daten der Kerndokumentation sowie weiteren Angaben aus der Literatur errechnet der pU die Zielpopulation für die verschiedenen Fragestellungen.

Fragestellung 1: Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren und mit unzureichendem Ansprechen auf eine Vorbehandlung mit 1 klassischen DMARD

Der pU ermittelt in 3 Schritten eine Anzahl von 11 722 bis 29 984 Patienten für die Fragestellung 1. In einem 1. Schritt berechnet er aus der Kerndokumentation [3] einen Anteil der Patienten von 69,3 %, die mit cDMARDs behandelt werden an allen Patienten mit DMARD-Therapie. Im 2. Schritt leitet der pU aus den Empfehlungen der Leitlinie ab, dass MTX als Standard für die Erstlinientherapie gilt. Sofern Patienten unzureichend auf MTX ansprechen, können sequenziell weitere cDMARD-Monotherapien oder eine Kombinationstherapie von cDMARDs infrage kommen [48]. Der pU trifft die Annahme, dass bei 80 % der Patienten, die momentan mit einem anderen cDMARD als MTX (17,3 % der Patienten mit DMARD-Therapie) oder mit einer Kombination aus mehreren cDMARDs (10,7 % der Patienten mit DMARD-Therapie) behandelt werden, die Erstlinientherapie versagt hat. Eine Quelle für den angesetzten Anteil nennt er nicht. Der pU summiert die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die mit einem anderen cDMARD als MTX oder mit einer Kombination aus mehreren cDMARDs behandelt werden. Im letzten Schritt zieht der pU aufgrund mangelnder Daten das Vorhandensein eines positiven Rheumafaktors zur Bestimmung des Anteils der Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren heran. In der Kerndokumentation liegt der Anteil dieser Patienten bei 70,9 % [3]. In der CAPEA-Studie wird ein Anteil der Patienten mit positivem Rheumafaktor von 54 % angegeben [46]. Im Umkehrschluss liegt laut pU der Anteil der Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren bei 29,1 % bis 46 %.

Fragestellung 2: Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren und mit unzureichendem Ansprechen auf eine Vorbehandlung mit 1 klassischem DMARD

Der pU ermittelt in 3 Schritten eine Anzahl von 42 666 bis 90 650 Patienten für die Fragestellung 2. Unter Berücksichtigung der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Fragestellung 2 geht der pU wie folgt vor. Er ermittelt zunächst die Anzahl der Patienten, die aktuell ein bDMARD nach einem cDMARD in der Zweitlinientherapie erhalten. Zusätzlich dazu nimmt er auf Basis einer Untersuchung von Pattloch et al. 2017 [49], einer Publikation zur Kerndokumentation der Rheumazentren (Datenstand 2014) von Albrecht et al. 2017 [50] sowie der Leitlinie [48] an, dass ein gewisser Anteil der Patienten trotz des Vorliegens von ungünstigen Prognosefaktoren nach Versagen der Erstlinientherapie mit einem anderen cDMARD als MTX oder einer Kombinationstherapie aus mehreren cDMARDs und nicht mit einem bDMARD behandelt wird. Die Publikation von Pattloch et al. 2017 umfasst verschiedene Zeiträume der Jahre 2001 bis 2015 des deutschen Biologika-Registers Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie (RABBIT). In einem 1. Schritt verwendet der pU analog zum Vorgehen bei der Fragestellung 1 den Anteil der Patienten von 69,3 %, die laut Kerndokumentation mit

cDMARDs behandelt werden [3]. Der Anteil der Patienten unter bDMARD-Therapie beträgt demnach 30,7 %. In einem weiteren Schritt nimmt der pU an, dass mindestens 30 % aller Patienten mit langjähriger rheumatoider Arthritis eine begonnene Biologika-Therapie aufgrund von UE oder Unwirksamkeit innerhalb von 3 Jahren wechseln und somit mehrere bDMARDs erhalten. Diese Annahme stützt er auf 3 Quellen [51-53]. Im Umkehrschluss wird der Anteil der Patienten mit der 1. bDMARD-Therapie an allen Patienten, die ein bDMARD erhalten, vom pU auf maximal 70 % geschätzt.

Analog zur Annahme bei der Fragestellung 1 ermittelt der pU in einem 3. Schritt den Anteil der Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren (54 % bis 70,9 %) [3,46]. Diesen überträgt er auf die Summe aus der für die Fragestellung 1 (Ergebnis aus Schritt 3) ermittelten Anzahl der Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem cDMARD angesprochen haben, und der Anzahl der Patienten, die eine 1. bDMARD-Therapie erhalten.

Fragestellung 3: Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine Vorbehandlung mit mehreren klassischen DMARDs

Der pU ermittelt in 3 Schritten eine Anzahl von 16 306 bis 36 977 Patienten für die Fragestellung 3. Er berücksichtigt dabei die für die Fragestellung 2 ermittelten Patienten, die bereits ein bDMARD erhalten. Zusätzlich geht der pU von einem Anteil von 10 % der Patienten mit einer anderen cDMARD-Therapie als MTX oder einer Kombination aus mehreren cDMARDs aus, die entgegen der Empfehlungen der Leitlinie nach Versagen mehrerer vorheriger cDMARD-Therapien weiterhin mit diesen Therapien behandelt werden. Eine Quelle für den angesetzten Anteil nennt er nicht.

Der pU entnimmt der Leitlinie, dass Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, deren 1. DMARD-Therapie versagt hat, auf ein bDMARD eingestellt werden sollen (entsprechend Fragestellung 2) [48]. Er folgert daraus, dass eine bDMARD-Therapie bei Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren erst nach Versagen mehrerer cDMARDs begonnen wird. Bei den Patienten mit bDMARD-Therapie verwendet der pU folglich den Anteil der Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren von 29,1 % bis 46 % [3,46]. Hierzu addiert er einen Anteil von 10 % der Patienten mit einer anderen cDMARD-Therapie als MTX oder einer Kombination aus mehreren cDMARDs.

Fragestellung 4: Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine Vorbehandlung mit 1 bDMARD oder mehreren bDMARDs

Der pU weist für die Fragestellung 4 eine Anzahl von 16 599 bis 26 860 GKV-Patienten in der Zielpopulation aus. Ausgehend von der ermittelten Anzahl von 179 990 bis 291 257 GKV-Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis, die für eine DMARD-Therapie infrage kommen, berechnet der pU einen Anteil von 30,7 % Patienten, die eine Basistherapie mit einem bDMARD erhalten [3]. Anschließend nimmt der pU auf Basis der für die Fragestellung 2 bereits herangezogenen Quellen an, dass mindestens 30 % dieser Patienten unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs ansprechen [51-53].

Addiert man die Ergebnisse aus den Fragestellungen 1 bis 4 ergibt sich insgesamt eine Anzahl von 87 293 bis 184 471 GKV-Patienten in der Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch weitestgehend nachvollziehbar. Jedoch sind das methodische Vorgehen sowie vom pU getroffene Annahmen teilweise nicht nachvollziehbar. Es bestehen zudem Unklarheiten und Unsicherheiten bei den verwendeten Quellen.

Zunächst werden die Hauptpunkte für das methodische Vorgehen und für vom pU getroffene Annahmen, die nicht nachvollziehbar sind, aufgeführt.

- Die vom pU angesetzte Spanne für den Anteil der Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren (insbesondere für die Fragestellung 2 sowie im Umkehrschluss der Anteil der Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren für die Fragestellungen 1 und 3) beruht ausschließlich auf dem Anteil der Patienten mit einem positiven Rheumafaktor. Dieses Vorgehen begründet der pU damit, dass für weitere vom G-BA aufgeführte ungünstige Prognosefaktoren keine Daten vorliegen. Zudem seien die prognostischen Faktoren C-reaktives Protein (CRP) und DAS28 durch eine Therapie beeinflussbar und daher nicht zur Herleitung der Zielpopulation geeignet. Die reine Fokussierung auf den Rheumafaktor ist als Prognosefaktor für die hier gewünschte Kategorisierung der Patienten nicht als ausreichend einzuschätzen, wie bereits vom pU selbst diskutiert.
- Der pU ermittelt in einem 1. Schritt zunächst die Prävalenz der erwachsenen deutschen Bevölkerung mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis. Die Anteile zu den einzelnen erhaltenen Therapien und dem Vorliegen eines positiven Rheumafaktors aus der Kerndokumentation, die vom pU anschließend in die Berechnungen der einzelnen Fragestellungen einfließen, basieren jedoch jeweils auf der Gesamtpopulation, die alle Schweregrade umfasst. Zudem sind Patienten unter 18 Jahren enthalten, die bei der Anteilsberechnung nicht herausgerechnet werden. Die fehlende Fokussierung auf die erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis führt aufgrund der Verteilung der Schweregrade in der Kerndokumentation tendenziell zu einer Überschätzung der angesetzten Anteile der Patienten mit cDMARDs einerseits und einer Unterschätzung der Anteile der Patienten mit bDMARDs und ungünstigen Prognosefaktoren andererseits.
- Die Annahme des pU, dass bei 80 % der Patienten, die momentan mit einem anderen cDMARD als MTX oder mit einer Kombination mehrerer cDMARDs behandelt werden, die 1. cDMARD-Strategie versagt hat (Fragestellung 1 und 2) beziehungsweise dass 10 % dieser Patienten mit mehreren cDMARDs behandelt wurden (Fragestellung 3), wird nicht mit einer Quelle belegt und kann daher nicht nachvollzogen werden. Des Weiteren beschreibt der pU, dass cDMARD-Monotherapien (außer MTX) und cDMARD-Kombinationstherapien nur bei circa 10 % der derzeitigen Verordnungen als Erstlinientherapie eingesetzt werden. Dabei bezieht er sich auf die Frühkohortenstudie CAPEA und

einer Publikation von Gossen et al. aus dem Jahr 2015 [54]. Der Anteilswert ist den Quellen nicht zu entnehmen und kann daher nicht bewertet werden.

Im Folgenden werden die Hauptpunkte für bestehende Unklarheiten und Unsicherheiten bei den vom pU verwendeten Quellen aufgeführt.

- Der pU entnimmt grundsätzlich einen Großteil seiner Werte zur Errechnung der Zielpopulation aus der Kerndokumentation [3]. Er diskutiert die grundsätzliche Limitation der Studie, dass lediglich Patienten aus rheumatologischen Praxen und Zentren eingeschlossen wurden und dadurch eine leichte Überschätzung der Schweregradverteilung bestehen kann. In einer im Jahr 2014 erschienenen Publikation von Zink [44] wird auf eine Überprüfung der Repräsentativität der Daten der Kerndokumentation anhand von Daten der Kassenärztlichen Vereinigung (KV) Bayern verwiesen unter anderem mit dem Ergebnis, dass in der Kerndokumentation etwas schwerer und länger Erkrankte erfasst wurden als im Datensatz der KV Bayern. Albrecht et al. 2017 [50] bewerten die Kerndokumentation ebenfalls als nicht repräsentativ für den bundesweiten Versorgungsstatus aller Patienten mit rheumatoider Arthritis. Es ist daher insgesamt von einer Unsicherheit der Daten auszugehen, nicht zuletzt auch, weil der pU lediglich 1 Datenjahr (2014) betrachtet.

Zusätzlich sind die vom pU angegebenen Werte aus der Kerndokumentation der Quelle [3] teilweise nicht zu entnehmen und die Ermittlung dieser wird vom pU nicht erläutert. Dazu zählen beispielsweise die Anteile der Patienten, die mit cDMARDs und bDMARDs behandelt werden, sowie der Anteil von 70,9 % der Patienten mit positivem Rheumafaktor.

- Die vom pU verwendeten Daten aus der CAPEA-Studie [46] für den Anteil der Patienten, die für eine Behandlung mit DMARDs infrage kommen beziehungsweise die beispielsweise aufgrund von Kontraindikationen nicht mit DMARDs behandelt werden und für den Anteil mit beziehungsweise ohne ungünstige Prognosefaktoren (Untergrenze) sind nur eingeschränkt repräsentativ. Von allen in die Studie eingeschlossenen Patienten (n = 1301) hatten lediglich 60 % die zur Diagnosestellung der rheumatoiden Arthritis empfohlenen ACR/EULAR-Kriterien von 2010 erfüllt und von den Patienten mit gesicherter rheumatoider Arthritis und vollständigen 2-Jahres-Daten (n = 669) hatten 74 % diese Kriterien erfüllt. Zudem hat fast die Hälfte der Patienten mit rheumatoider Arthritis (n = 323 Patienten) die CAPEA-Studie nicht abgeschlossen, obwohl eine Indikation zur Behandlung bestand.
- Der pU entnimmt zur Ermittlung der Patienten in den Fragestellung 2 bis 4 unter anderem aus 3 verschiedenen Quellen, dass mindestens 30 % aller Patienten mit langjähriger rheumatoider Arthritis eine begonnene Biologika-Therapie aufgrund von UE oder Unwirksamkeit innerhalb von 3 Jahren wechseln [51-53]. Die Zahl entstammt einerseits einem Kongressabstract von Gerhold et al. [53] aus dem Jahr 2014, in welchem auf die

Datenbasis des Biologika-Registers RABBIT verwiesen wird. Detaillierte Angaben zur zugrunde liegenden Studie und der Ermittlung des Anteilswertes fehlen.

Bei der 2. in diesem Zusammenhang verwendeten Publikation aus dem Jahr 2015 von Baser et al. [52] handelt es sich um eine retrospektive Studie (n = 3497), in der Patienten mit bDMARD-Therapie (speziell mit einer Tumornekrosefaktor(TNF)- α -Inhibitoren-Therapie) im Betrachtungszeitraum zwischen 2004 und 2010 aus 2 US-Datenbanken berichtet werden. Die Limitationen der Studie bestehen zum einen in der mangelnden Aktualität der Daten. Durch neu verfügbare Therapieoptionen kann das Verschreibungsverhalten verändert sein. Zum anderen sind die Daten aufgrund der Einschlusskriterien für die Diagnose von Patienten mit rheumatoider Arthritis sowie aufgrund struktureller Unterschiede nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Eine 3. vom pU in diesem Kontext herangezogene Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2009 von Rubbert-Roth und Finckh [51] berichtet von einer Spanne von 20 % bis 40 % von Patienten, die während der Behandlung mit TNF- α -Inhibitoren keine Verbesserung der Erkrankung erreichten (gemessen als 20 %ige Verbesserung der ACR-Kriterien) beziehungsweise den erreichten Therapieerfolg wieder verloren haben. Somit kann der Anteil der Therapiewechsler von 30 % mit einer Unsicherheit in beide Richtungen behaftet sein. Überdies ist unklar, inwiefern der aus einer Zeiträumbetrachtung erhobene Anteil auf die aktuelle Anzahl der mit einem bDMARD behandelten Patienten übertragbar ist.

Die Anzahl der Patienten in der gesamten GKV-Zielpopulation liegt in einer plausiblen Größenordnung. Aufgrund der aufgeführten Punkte sind die Angaben für die einzelnen Fragestellungen teilweise nicht nachvollziehbar und mit Unsicherheiten versehen und können daher nicht abschließend bewertet werden.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht davon aus, dass die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in den nächsten Jahren konstant bleibt.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.8 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A und Modul 3 B, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A und Modul 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

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

- für Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 krankheitsmodifizierendem Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprechen (Fragestellung 1): Alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie
- für Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 krankheitsmodifizierendem Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprechen (Fragestellung 2): bDMARD in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit
- für Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprechen (Fragestellung 3): bDMARDs in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit
- für Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs ansprechen (Fragestellung 4): Wechsel der bDMARD-Therapie (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab; in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit; 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, Leflunomid, Leflunomid in Kombination mit MTX, Sulfasalazin, Hydroxychloroquin, Chloroquin, MTX in Kombination mit Hydroxychloroquin und Sulfasalazin
- Fragestellung 2 und 3: Adalimumab, Etanercept, Certolizumab-Pegol, Tocilizumab (jeweils als Monotherapie und in Kombination mit MTX), Golimumab und Abatacept (jeweils in Kombination mit MTX)
- Fragestellung 4: Adalimumab, Etanercept, Certolizumab-Pegol, Tocilizumab (jeweils als Monotherapie und in Kombination mit MTX), Golimumab, Abatacept und Rituximab (jeweils in Kombination mit MTX)

Darüber hinaus stellt der pU für die Fragestellung 1 die Kosten von parenteralem Gold, Ciclosporin (als Monotherapie und in Kombination mit MTX) und Azathioprin dar.

Für die Monotherapie mit MTX als zweckmäßige Vergleichstherapie gibt er neben der Darreichungsform Tabletten auch die Kosten für Fertigspritzen an. Da Tabletten die wirtschaftlichere Darreichungsform darstellen, werden die Angaben des pU zu MTX-Fertigspritzen nicht berücksichtigt.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen weitestgehend den Fachinformationen [6,55-68]. Der pU geht für alle Arzneimittel von einer kontinuierlichen Therapie aus.

Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass für Chloroquin gemäß Fachinformation eine kumulative Gesamtdosis von 50 g nicht überschritten werden sollte, da höhere Gesamtdosen zu einer Schädigung der Retina führen können [58]. Unter Berücksichtigung einer täglichen Dosierung von 250 mg Chloroquinphosphat (entsprechend 155 mg Chloroquin) ergibt sich daraus eine maximale Behandlungsdauer von 322 Tagen.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [6,55-68].

Der Verbrauch von Hydroxychloroquin und Chloroquin richtet sich nach dem Körpergewicht [58,62]. Für Hydroxychloroquin legt der pU seinen Berechnungen eine Dosierung von 200 bis 400 mg pro Tag zugrunde. Unter Zugrundelegung eines durchschnittlichen Körpergewichts von 76,3 kg gemäß der amtlichen Statistik „Mikrozensus 2013“ [69] ist jedoch der gemäß Fachinformation ab einem Körpergewicht von 65 kg empfohlene Verbrauch von 400 mg pro Tag anzusetzen [62].

Der Verbrauch von Etanercept beträgt laut Fachinformation entweder 2-mal wöchentlich 25 mg oder 1-mal wöchentlich 50 mg [59,60]. Der pU legt seinen Berechnungen eine Dosierung von 2-mal wöchentlich 25 mg zugrunde. Bei Verabreichung einer Injektionslösung in der Wirkstärke 50 mg 1-mal wöchentlich ergeben sich jedoch niedrigere Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Baricitinib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.04.2017, der erstmaligen Listung, wieder.

Die Angaben zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.01.2017 wieder.

Für Etanercept berücksichtigt der pU bei seinen Berechnungen nicht die wirtschaftlichere Packung mit 12 Fertigspritzen in einer Wirkstärke von 50 mg.

Für die Festbeträge von MTX und Hydroxychloroquin berücksichtigt der pU keinen Herstellerrabatt. Für die Festbeträge von Leflunomid und Chloroquin berücksichtigt er abweichende Herstellerrabatte. Dadurch ergibt sich eine leichte Überschätzung der Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte für Leflunomid sowie eine leichte Unterschätzung für Chloroquin.

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 [6,55-68].

Der pU berücksichtigt Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die einmalig vor Therapiebeginn anfallen (beispielsweise Untersuchung auf Vorliegen einer Tuberkuloseinfektion bei Baricitinib, Leflunomid und den bDMARDs). Diese sind jedoch für die Betrachtung der Erhaltungstherapie nicht relevant.

Die Fachinformationen von Adalimumab, Etanercept, Certolizumab-Pegol, Golimumab und Abatacept empfehlen regelmäßige Hautuntersuchungen [55-57,59-61]. Die damit verbundenen Kosten berücksichtigt der pU nicht.

Gemäß Fachinformation soll vor jeder Anwendung von Rituximab immer eine Prämedikation mit einem Analgetikum / Antipyretikum, einem Histamin und Methylprednisolon verabreicht werden [65]. Der pU vernachlässigt die damit verbundenen Kosten, da die Dosierung der Prämedikation patientenindividuell unterschiedlich sei.

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

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten von Baricitinib mit 17 756,74 € und von Baricitinib in Kombination mit MTX mit 17 822,40 € bis 17 904,54 € pro Patient. Die Angaben entsprechen den Arzneimittelkosten und den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Baricitinib 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 Patient für die zweckmäßigen Vergleichstherapien sind in Tabelle 33 dargestellt.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Leflunomid, Sulfasalazin, Adalimumab, Certolizumab-Pegol, Tocilizumab, Golimumab, Abatacept und Rituximab sind in der Größenordnung plausibel.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Hydroxychloroquin stellen bezüglich der Untergrenze eine Unterschätzung dar, da der pU hierfür eine zu niedrige Dosierung ansetzt. Zudem berücksichtigt der pU für Hydroxychloroquin nicht den Herstellerrabatt.

Für Chloroquin ergeben sich niedrigere Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr bei Berücksichtigung der von der Fachinformation angegebenen kumulativen Gesamtdosis. Zudem berücksichtigt der pU für den Festbetrag von Chloroquin einen abweichenden Herstellerrabatt. Für Etanercept ergeben sich bei Berücksichtigung des wirtschaftlicheren Dosierungsschemas ebenfalls niedrigere Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr.

Für alle Arzneimittel mit Ausnahme von Chloroquin und Hydroxychloroquin berücksichtigt er zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die einmalig vor Therapiebeginn anfallen. Diese sind jedoch für die Betrachtung der Erhaltungstherapie nicht relevant. Zudem berücksichtigt der pU für Adalimumab, Etanercept, Certolizumab-Pegol, Golimumab, Abatacept und Rituximab nicht alle zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, die sich aus der jeweiligen Fachinformation ergeben.

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

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht für Baricitinib von einem Versorgungsanteil von 11 % nach 5 Jahren aus. Diese Annahme beruht auf einer internen Schätzung des pU basierend auf dem Produktprofil von Baricitinib im Vergleich zu vergleichbaren Arzneimitteln.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Anzahl der Patienten in der gesamten GKV-Zielpopulation liegt in einer plausiblen Größenordnung. Aufgrund des methodischen Vorgehens sowie vom pU getroffener Annahmen sind die Angaben für die einzelnen Fragestellungen teilweise nicht nachvollziehbar und mit Unsicherheiten versehen und können daher nicht abschließend bewertet werden.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Baricitinib, Leflunomid, Sulfasalazin, Adalimumab, Certolizumab-Pegol, Tocilizumab, Golimumab, Abatacept und Rituximab sind in der Größenordnung plausibel.

Bei den Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von MTX wurde der Herstellerrabatt nicht berücksichtigt.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Hydroxychloroquin stellen bezüglich der Untergrenze eine Unterschätzung dar, da der pU hierfür eine zu niedrige Dosierung ansetzt. Zudem berücksichtigt der pU nicht den Herstellerrabatt.

Für Chloroquin ergeben sich niedrigere Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr bei Berücksichtigung der von der Fachinformation angegebenen kumulativen Gesamtdosis. Zudem berücksichtigt der pU einen abweichenden Herstellerrabatt.

Für Etanercept ergeben sich bei Berücksichtigung des wirtschaftlicheren Dosierungsschemas ebenfalls niedrigere Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr.

Der pU berücksichtigt für alle Arzneimittel mit Ausnahme von Chloroquin und Hydroxychloroquin zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die für die Betrachtung der Erhaltungstherapie nicht relevant sind.

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

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Baricitinib ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Baricitinib kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat eingesetzt werden.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Tabelle 31 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 31: Baricitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren ^c vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 krankheitsmodifizierendem Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen	alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie	Zusatznutzen nicht belegt
2	Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren ^c , die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 krankheitsmodifizierendem Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen ^d	bDMARD in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen
3	Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen	bDMARD in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit	Zusatznutzen nicht belegt
4	Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs ansprachen	Wechsel der bDMARD-Therapie (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab; in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie Je nach Vortherapie sollte ein Wechsel des Wirkprinzips erwogen werden.	Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 31: Baricitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fortsetzung)

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: Nach einer Vortherapie mit bereits 2 Wirkstoffen einer Klasse ist eine Fortführung der Therapie mit der gleichen Wirkstoffklasse anhand der zugrunde liegenden medizinischen Rationale zu begründen.

c: 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

d: Laut Fachinformation ist Baricitinib auch für Patienten zugelassen, die eine vorangegangene Behandlung mit einem DMARD nicht vertragen haben [6]. Die relevante Teilpopulation der eingeschlossenen Studie zur Bewertung des Zusatznutzens (ausschließlich Patienten, die ein unzureichendes Ansprechen gegenüber MTX gezeigt haben) deckt somit das Anwendungsgebiet nicht vollständig ab. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patienten übertragen werden können, die eine vorangegangene Behandlung mit einem DMARD nicht vertragen haben.

bDMARD: biotechnologisch hergestelltes krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; DAS: Disease Activity Score; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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 Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 32: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
Baricitinib	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, davon:	87 293–184 471 ^b	Die Anzahl der Patienten in der gesamten GKV-Zielpopulation liegt in einer plausiblen Größenordnung. Die Angaben für die einzelnen Fragestellungen sind teilweise nicht nachvollziehbar und mit Unsicherheiten versehen und können daher nicht abschließend bewertet werden.
	Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren ^c vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 krankheitsmodifizierendem Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen	11 722–29 984	
	Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren ^c , die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 krankheitsmodifizierendem Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen	42 666–90 650	
	Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen	16 306–36 977	
	Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs ansprachen	16 599–26 860	
<p>a: Angaben 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. DAS28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z. B. C-reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate), frühes Auftreten von Gelenkerosionen. bDMARD: biotechnologisch hergestelltes krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; DAS: Disease Activity Score; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MTX: Methotrexat; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 33: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^a	Kommentar
Baricitinib	Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren ^b vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 krankheitsmodifizierendem Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprechen	17 756,74	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Baricitinib, Leflunomid, Sulfasalazin, Adalimumab, Certolizumab-Pegol, Tocilizumab, Golimumab und Abatacept sind in der Größenordnung plausibel. Bei den Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von MTX wurde der Herstellerrabatt nicht berücksichtigt. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Hydroxychloroquin stellen bezüglich der Untergrenze eine Unterschätzung dar, da der pU hierfür eine zu niedrige Dosierung ansetzt. Zudem berücksichtigt der pU nicht den Herstellerrabatt.
Baricitinib in Kombination mit MTX		17 822,40–17 904,54	
MTX		94,51–176,65 ^c	
Leflunomid		911,27–1456,58	
Leflunomid in Kombination mit MTX		998,23–1625,69	
Sulfasalazin		357,30–529,68	
Hydroxychloroquin		164,61–273,35	
Chloroquin		155,78	
MTX in Kombination mit Hydroxychloroquin und Sulfasalazin		602,28–965,53	
Baricitinib	Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren ^b , die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 krankheitsmodifizierendem Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprechen	17 756,74	Für Chloroquin ergeben sich niedrigere Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr bei Berücksichtigung der von der Fachinformation angegebenen kumulativen Gesamtdosis. Zudem berücksichtigt der pU einen abweichenden Herstellerrabatt. Für Etanercept ergeben sich bei Berücksichtigung des wirtschaftlicheren Dosierungsschemas ebenfalls niedrigere Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr. Der pU berücksichtigt für alle Arzneimittel mit Ausnahme von Chloroquin und Hydroxychloroquin zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die für die Betrachtung der Erhaltungstherapie nicht relevant sind.
Baricitinib in Kombination mit MTX		17 822,40–17 904,54	
Adalimumab		21 567,09	
Adalimumab in Kombination mit MTX		21 656,10–21 738,24	
Etanercept		21 567,09	
Etanercept in Kombination mit MTX		21 656,10–21 738,24	
Certolizumab-Pegol		19 030,14	
Certolizumab-Pegol in Kombination mit MTX		19 119,15–19 201,29	
Tocilizumab		21 567,09	
Tocilizumab in Kombination mit MTX		21 656,10–21 738,24	
Golimumab in Kombination mit MTX		20 304,12–20 386,26	
Abatacept in Kombination mit MTX		18 318,65–18 400,80	

(Fortsetzung)

Tabelle 33: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^a	Kommentar
Baricitinib	Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprechen	17 756,74	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Baricitinib, Adalimumab, Certolizumab-Pegol, Tocilizumab, Golimumab und Abatacept sind in der Größenordnung plausibel.
Baricitinib in Kombination mit MTX		17 822,40–17 904,54	
Adalimumab		21 567,09	
Adalimumab in Kombination mit MTX		21 656,10–21 738,24	Bei den Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von MTX wurde der Herstellerrabatt nicht berücksichtigt.
Etanercept		21 567,09	
Etanercept in Kombination mit MTX		21 656,10–21 738,24	Für Etanercept ergeben sich bei Berücksichtigung des wirtschaftlicheren Dosierungsschemas niedrigere Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr.
Certolizumab-Pegol		19 030,14	
Certolizumab-Pegol in Kombination mit MTX		19 119,15–19 201,29	
Tocilizumab		21 567,09	Der pU berücksichtigt für alle Arzneimittel zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die für die Betrachtung der Erhaltungstherapie nicht relevant sind.
Tocilizumab in Kombination mit MTX		21 656,10–21 738,24	
Golimumab in Kombination mit MTX		20 304,12–20 386,26	
Abatacept in Kombination mit MTX		18 318,65–18 400,80	

(Fortsetzung)

Tabelle 33: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^a	Kommentar
Baricitinib	Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs ansprechen	17 756,74	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Baricitinib, Adalimumab, Certolizumab-Pegol, Tocilizumab, Golimumab, Abatacept und Rituximab sind in der Größenordnung plausibel. Bei den Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von MTX wurde der Herstellerrabatt nicht berücksichtigt. Für Etanercept ergeben sich bei Berücksichtigung des wirtschaftlicheren Dosierungsschemas niedrigere Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr. Der pU berücksichtigt für alle Arzneimittel zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die für die Betrachtung der Erhaltungstherapie nicht relevant sind. Die Angaben des pU zu den Kosten gemäß Hilfstaxe für Rituximab sind plausibel.
Baricitinib in Kombination mit MTX		17 822,40–17 904,54	
Adalimumab		21 567,09	
Adalimumab in Kombination mit MTX		21 656,10–21 738,24	
Etanercept		21 567,09	
Etanercept in Kombination mit MTX		21 656,10–21 738,24	
Certolizumab-Pegol		19 030,14	
Certolizumab-Pegol in Kombination mit MTX		19 119,15–19 201,29	
Tocilizumab		21 567,09	
Tocilizumab in Kombination mit MTX		21 656,10–21 738,24	
Golimumab in Kombination mit MTX		20 304,12–20 386,26	
Abatacept in Kombination mit MTX		18 318,65–18 400,80	
Rituximab in Kombination mit MTX		15 899,71–15 981,85 ^d	
<p>a: Angaben 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. DAS28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z. B. C-reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate), frühes Auftreten von Gelenkerosionen c: 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. d: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten, den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. bDMARD: biotechnologisch hergestelltes krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; DAS: Disease Activity Score; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MTX: Methotrexat; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

„Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung gelten für alle Anwendungsgebiete gleichermaßen.“

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Baricitinib sind in der Fachinformation, Gebrauchsinformation sowie im EU-Risk-Management-Plan (EU-RMP) dargelegt.

Generell sollte Baricitinib durch einen in der Diagnose und Behandlung der RA erfahrenen Arzt begonnen werden.

Die empfohlene Dosis für Olumiant beträgt 4 mg einmal täglich. Eine Dosis von 2 mg täglich ist beispielsweise für Patienten ab 75 Jahren angebracht und kann auch für Patienten mit chronischen bzw. wiederkehrenden Infekten in der Vorgeschichte angebracht sein. Auch für Patienten, die mit 4 mg täglich eine anhaltende Kontrolle über die Krankheitsaktivität erreicht haben und die für eine Dosisreduktion in Frage kommen, kann eine Dosierung von 2 mg täglich in Betracht gezogen werden.

Bei folgenden Patientenpopulationen beträgt die empfohlene Dosis Baricitinib 2 mg:

- *Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 60 ml/min*
- *Patienten, die gleichzeitig Organic Anion Transporter (OAT) 3-Inhibitoren mit starkem Hemmpotenzial anwenden*
- *Patienten ≥ 75 Jahre.*

Bei folgenden Patientenpopulationen sollte eine Therapie mit Olumiant® nicht initiiert werden:

- *Patienten mit einer absoluten Lymphozytenzahl (Absolute Lymphocyte Count, ALC) von weniger als $0,5 \times 10^9$ Zellen/l, einer absoluten Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count, ANC) von weniger als 1×10^9 Zellen/l oder einem Hämoglobinwert unter 8 g/dl. Die Behandlung kann eingeleitet werden, sobald sich die Werte über diese Grenzwerte hinaus verbessert haben.*
- *Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von < 30 ml/min*
- *Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung*
- *Kinder und Jugendliche (0 bis 18 Jahre).*

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen sind bzgl. folgender Situationen zu beachten:

- *Infektionen (insbesondere Tuberkulose (TB): Patienten sollten vor Therapie mit Olumiant auf TB getestet werden; Olumiant sollte nicht bei Patienten mit aktiver TB angewendet werden; bei Patienten mit zuvor unbehandelter latenter TB ist vor Einleitung der Olumiant-Behandlung eine Anti-TB-Therapie in Erwägung zu ziehen.)*
- *Hämatologische Anomalien*
- *Virusreaktivierung*
- *Impfungen*
- *Lipide*
- *Erhöhungen der Lebertransaminasen*
- *Maligne Erkrankungen*
- *Laborkontrollen (Lipidparameter, ANC, ALC, Hämoglobin, Lebertransaminasen)*
- *Immunsuppression.*

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

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen im Zusammenhang mit einer Baricitinib-Behandlung waren erhöhtes Lipoprotein niedriger Dichte Low Density Lipoprotein (LDL)-Cholesterin, Infektionen der oberen Atemwege und Übelkeit.

Baricitinib gehört zu den Medikamenten, die einer zusätzlichen Überwachung überliegen. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

Bei der Erstellung des Nutzendossiers lag der European Public Assessment Reports (EPAR) zu Baricitinib noch nicht vor. Die folgenden Informationen entstammen den Anhängen der Produktinformation von Baricitinib.

Folgende Verpflichtungen bestehen nach der Zulassung:

- *Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte*
- *Inverkehrbringen von Informationsmaterial für Angehörige der Heilberufe*
- *Inverkehrbringen von Patientenpässen.“*

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]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Deutsches Rheuma-Forschungszentrum. Auswertungen der Kerndokumentation für den Arbeitskreis korporativer Mitglieder der DGRh sowie firmenspezifische Analysen (2014) [unveröffentlicht]. 2016.
4. 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.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
6. Lilly. Olumiant 2 mg/4 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 02.2017 [Zugriff: 29.05.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. European Medicines Agency. Olumiant: European public assessment report [online]. 15.12.2016 [Zugriff: 29.05.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004085/WC500223725.pdf.
8. Brockhaus AC, Bender R, Skipka G. The Peto odds ratio viewed as a new effect measure. *Stat Med* 2014; 33(28): 4861-4874.
9. 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.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Entwurf für Version 5.0. Köln: IQWiG; 2016.
11. 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.

12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie bei der rheumatoiden Arthritis: Abschlussbericht; Auftrag A10-01 [online]. 28.06.2013 [Zugriff: 28.08.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 180). URL: https://www.iqwig.de/download/A10-01_Abschlussbericht_Biologika-Zweitlinientherapie-bei-rheumatoider-Arthritis.pdf.
13. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(1): 3-15.
14. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2016; 388(10055): 2023-2038.
15. Arya V, Malaviya AN, Raja RR. CDAI (clinical disease activity index) in rheumatoid arthritis: cut-off values for classification into different grades of disease activity. *Indian Journal of Rheumatology* 2007; 2(3): 91-94.
16. Van Gestel AM, Haagsma CJ, Van Riel PL. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum* 1998; 41(10): 1845-1850.
17. Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, Beaton D, Cleeland CS, Farrar JT et al. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *J Pain* 2008; 9(2): 105-121.
18. Wells G, Li T, Maxwell L, MacLean R, Tugwell P. Determining the minimal clinically important differences in activity, fatigue, and sleep quality in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007; 34(2): 280-289.
19. 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.
20. 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.
21. Kvamme MK, Kristiansen IS, Lie E, Kvien TK. Identification of cutpoints for acceptable health status and important improvement in patient-reported outcomes, in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2009; 37(1): 26-31.
22. Strand V, Boers M, Idzerda L, Kirwan JR, Kvien TK, Tugwell PS et al. It's good to feel better but it's better to feel good and even better to feel good as soon as possible for as long as possible: response criteria and the importance of change at OMERACT 10. *J Rheumatol* 2011; 38(8): 1720-1727.

23. Tubach F, Ravaud P, Martin-Mola E, Awada H, Bellamy N, Bombardier C et al. Minimum clinically important improvement and patient acceptable symptom state in pain and function in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, chronic back pain, hand osteoarthritis, and hip and knee osteoarthritis: results from a prospective multinational study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64(11): 1699-1707.
24. Ward MM, Guthrie LC, Alba M. Dependence of the minimal clinically important improvement on the baseline value is a consequence of floor and ceiling effects and not different expectations by patients. *J Clin Epidemiol* 2014; 67(6): 689-696.
25. Nikiphorou E, Radner H, Chatzidionysiou K, Desthieux C, Zabalán C, Van Eijk-Hustings Y et al. Patient global assessment in measuring disease activity in rheumatoid arthritis: a review of the literature. *Arthritis Res Ther* 2016; 18(1): 251.
26. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980; 23(2): 137-145.
27. Ramey DR, Fries JF, Singh G. The Health Assessment Questionnaire 1995: status and review. In: Spilker B (Ed). *Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1996. S. 227-237.
28. 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.
29. Hurst NP, Kind P, Ruta D, Hunter M, Stubbings A. Measuring health-related quality of life in rheumatoid arthritis: validity, responsiveness and reliability of EuroQol (EQ-5D). *Br J Rheumatol* 1997; 36(5): 551-559.
30. Repping-Wuts H, Hewlett S, Van Riel P, Van Achterberg T. Fatigue in patients with rheumatoid arthritis: British and Dutch nurses' knowledge, attitudes and management. *J Adv Nurs* 2009; 65(4): 901-911.
31. Hewlett S, Cockshott Z, Byron M, Kitchen K, Tipler S, Pope D et al. Patients' perceptions of fatigue in rheumatoid arthritis: overwhelming, uncontrollable, ignored. *Arthritis Rheum* 2005; 53(5): 697-702.
32. Rupp I, Boshuizen HC, Jacobi CE, Dinant HJ, Van den Bos GA. Impact of fatigue on health-related quality of life in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 51(4): 578-585.
33. Cella D, Webster K. Linking outcomes management to quality-of-life measurement. *Oncology (Williston Park)* 1997; 11(11A): 232-235.
34. 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.
35. Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics* 1993; 4(5): 353-365.

36. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36); I: conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30(6): 473-483.
37. Keystone E, Burmester GR, Furie R, Loveless JE, Emery P, Kremer J et al. Improvement in patient-reported outcomes in a rituximab trial in patients with severe rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum* 2008; 59(6): 785-793.
38. Strand V, Rentz AM, Cifaldi MA, Chen N, Roy S, Revicki D. Health-related quality of life outcomes of adalimumab for patients with early rheumatoid arthritis: results from a randomized multicenter study. *J Rheumatol* 2012; 39(1): 63-72.
39. Genovese MC, Schiff M, Luggen M, Becker JC, Aranda R, Teng J et al. Efficacy and safety of the selective co-stimulation modulator abatacept following 2 years of treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-tumour necrosis factor therapy. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(4): 547-554.
40. Lubeck DP. Patient-reported outcomes and their role in the assessment of rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics* 2004; 22(2 Suppl 1): 27-38.
41. Coombs JH, Bloom BJ, Breedveld FC, Fletcher MP, Gruben D, Kremer JM et al. Improved pain, physical functioning and health status in patients with rheumatoid arthritis treated with CP-690,550, an orally active Janus kinase (JAK) inhibitor: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(2): 413-416.
42. Bastian H, Feist E, Burmester GR. Therapiestrategien bei rheumatoider Arthritis. *Internist (Berl)* 2011; 52(6): 645-656.
43. Schneider M, Krüger K. Rheumatoid arthritis-early diagnosis and disease management. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(27-28): 477-484.
44. Zink A. Versorgungsforschung in der Rheumatologie: aktueller Stand. *Z Rheumatol* 2014; 73(2): 115-122.
45. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung [online]. [Zugriff: 31.01.2017]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/link/tabelleErgebnis/12421-0001>.
46. 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.
47. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand, Jahresdurchschnitt 2015 [online]. [Zugriff: 16.03.2016]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2015.pdf.

48. Krüger K, Wollenhaupt J, Albrecht K, Alten R, Backhaus M, Baerwald C et al. S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie: Handlungsempfehlungen der DGRh zur sequenziellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis 2012; adaptierte EULAR Empfehlungen und aktualisierter Therapiealgorithmus. 2012.
49. Pattloch D, Richter A, Manger B, Dockhorn R, Meier L, Tony HP et al. Das erste Biologikum bei rheumatoider Arthritis: Einflussfaktoren auf die Therapieentscheidung. *Z Rheumatol* 2017; 76(3): 210-218.
50. Albrecht K, Huscher D, Eidner T, Kleinert S, Spathling-Mestekemper S, Bischoff S et al. Versorgung der rheumatoiden Arthritis 2014 : aktuelle Daten aus der Kerndokumentation. *Z Rheumatol* 2017; 76(1): 50-57.
51. 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.
52. Baser O, Ganguli A, Roy S, Xie L, Cifaldi M. Impact of switching from an initial tumor necrosis factor inhibitor on health care resource utilization and costs among patients with rheumatoid arthritis. *Clin Ther* 2015; 37(7): 1454-1465.
53. Gerhold Kr A, Strangfeld A, Herzer P, Bohl-Bühler M, Berger S, Listing J et al. Effektivität eines ersten, zweiten oder dritten Biologikums in der Therapie der RA: Krankheitscharakteristika haben eine größere Bedeutung als die Wahl der Substanz. 2014.
54. Gossen N, Jacob L, Kostev K. Second-line therapy with biological drugs in rheumatoid arthritis patients in German rheumatologist practices: a retrospective database analysis. *Rheumatol Int* 2016; 36(8): 1113-1118.
55. Bristol-Myers Squibb Pharma. Fachinformation: Abatacept; ORENCIA 125 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Zulassungsnummer(n): EU/1/07/389/004-010; Stand: August 2016.
56. AbbVie. Fachinformation: Adalimumab; Humira 40 mg/0,8 ml Injektionslösung in Fertigspritze; Zulassungsnummer(n): EU/1/03/256/002-005; Stand: Dezember 2016.
57. U. C. B. Pharma. Fachinformation: Certolizumab Pegol; Cimzia 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Zulassungsnummer(n): EU/1/09/544/001-004; Stand: September 2016.
58. Bayer Vital. Fachinformation: Chloroquinphosphat; Resochin Tabletten 250 mg; Resochin junior Tabletten 81 mg; Zulassungsnummer(n): 6070271.00.00-01.00; Stand: Juli 2016.
59. Pfizer. Fachinformation: Etanercept; Enbrel 25 mg Fertigspritze; Zulassungsnummer(n): EU/1/99/126/013-015; Stand: April 2016.
60. Pfizer. Fachinformation: Etanercept; Enbrel 50 mg Fertigspritze; Zulassungsnummer(n): EU/1/99/126/016-018; Stand: April 2016.

61. Janssen Biologics. Fachinformation: Golimumab; Simponi 50 mg Injektionslösung vorgefüllter Injektor/Fertigspritze; Zulassungsnummer(n): Injektor EU/1/09/546/001-002, Fertigspritze EU/1/09/546/003-004; Stand: Oktober 2016.
62. Sanofi-Aventis Deutschland. Fachinformation: Hydroxychloroquinsulfat; Quensyl; Zulassungsnummer(n): 6584604.00.00; Stand: September 2015.
63. Sanofi-Aventis Deutschland. Fachinformation: Leflunomid; Arava 10 mg/20 mg/100 mg Filmtabletten; Zulassungsnummer(n): EU 1/99/118/001–010; Stand: Dezember 2015.
64. Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate. Fachinformation: Methotrexat; metex 7,5 mg/10 mg Tabletten; Zulassungsnummer(n): 28905.02.00-03.00; Stand: November 2014.
65. Roche Registration. Fachinformation: Rituximab; MabThera i.v.; Zulassungsnummer(n): EU/1/98/067/001-002; Stand: September 2016.
66. Pfizer Pharma PFE. Fachinformation: Sulfasalazin; Azulfidine RA; Zulassungsnummer(n): 4094.00.00; Stand: Juni 2016.
67. Roche Registration. Fachinformation: Tocilizumab; RoActemra i.v.; Zulassungsnummer(n): EU/1/08/492/001-006; Stand: Juli 2016.
68. Roche Registration. Fachinformation: Tocilizumab; RoActemra s.c.; Zulassungsnummer(n): EU/1/08/492/007-008; Stand: Juli 2016.
69. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung [online]. [Zugriff: 16.01.2017]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile.

Anhang A – 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 Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / 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 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.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Detert, Jacqueline	ja	ja / nein	ja / nein	nein / nein	ja	nein	ja

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen 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.

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e. V.	ja	ja / 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 pharmazeutischem 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)?