

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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

Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Upadacitinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis		
1	Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren ^b vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 csDMARD ^c (inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben	alternative csDMARDs ^c , sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie
2	Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist ^d	bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit)
3	Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben	Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie ^e
<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. ungünstige Prognosefaktoren: Nachweis von Autoantikörpern (z. B. Rheumafaktoren, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid-Antigene), hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS bzw. DAS-28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z. B. C-reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate), frühes Auftreten von Gelenkerosionen</p> <p>c. In der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA werden csDMARDs als klassische DMARDs bezeichnet. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die Bezeichnung csDMARDs verwendet.</p> <p>d. Hiervon sind sowohl Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD (inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben, als auch Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren csDMARDs (inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben, umfasst.</p> <p>e. Je nach Vortherapie sollte ein Wechsel des Wirkprinzips erwogen werden.</p> <p>bDMARD: biotechnologisch hergestelltes DMARD; csDMARD: konventionelles synthetisch hergestelltes DMARD; DAS: Disease Activity Score; DAS 28: DAS basierend auf 28 Gelenken; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; pU: pharmazeutischer Unternehmer; tsDMARD: zielgerichtetes synthetisch hergestelltes DMARD</p>		

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

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

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

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

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

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

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

Studienpool und Studiencharakteristika

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

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

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

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

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

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

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

Auswertungszeitpunkte

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

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

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

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

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit der Ergebnisse

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

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

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtmortalität

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

Morbidität

Klinische Remission

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

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

Niedrige Krankheitsaktivität

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

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

Druckschmerzhafte Gelenke

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

Geschwollene Gelenke

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

Schmerz (visuelle Analogskala [VAS])

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

Patientenberichtete Einschätzung der Krankheitsaktivität (VAS)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

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

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

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

Nebenwirkungen

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

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Upadacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist, wie folgt bewertet:

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

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

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

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

Studienpool und Studiencharakteristika

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

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

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

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

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

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

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

Relevante Teilpopulation für die Fragestellung 3

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

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit der Ergebnisse

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

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

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

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

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtmortalität

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

Morbidität

Klinische Remission

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

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

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

Niedrige Krankheitsaktivität

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

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

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

Druckschmerzhafte Gelenke, geschwollene Gelenke, Schmerz (VAS)

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

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

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

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

Morgensteifigkeit (Schwere [NRS], Dauer)

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

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36v2 – körperlicher und psychischer Summenscore

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

Nebenwirkungen

SUEs, Abbruch wegen UEs, Infektionen, schwerwiegende Infektionen

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Upadacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für erwachsene Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs wie folgt bewertet:

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

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

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

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

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

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis			
1	Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren ^b vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 csDMARD ^c (inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben	alternative csDMARDs ^c , sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie	Zusatznutzen nicht belegt
2	Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist ^d	bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit)	Kombination mit MTX: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen Monotherapie: Zusatznutzen nicht belegt
3	Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben	Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie ^e	Kombination mit MTX: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität (DAS 28 [CRP] > 5,1): <ul style="list-style-type: none"> ▫ Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ▪ Patientinnen und Patienten ohne hohe Krankheitsaktivität (DAS 28 [CRP] ≤ 5,1): <ul style="list-style-type: none"> ▫ Zusatznutzen nicht belegt Monotherapie: Zusatznutzen nicht belegt

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

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

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