

## 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 01.02.2021 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Upadacitinib, allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX), im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, wenn das Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzureichend gewesen ist.

Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie unterscheidet sich je nach Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten. Die sich daraus ergebenden Fragestellungen sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Upadacitinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben <sup>b</sup>	ein TNF-alpha-Antagonist ( <b>Adalimumab</b> oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein IL17-Inhibitor (Ixekizumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben.	der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat

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. Bei der für Fragestellung 1 betrachteten Patientenpopulation handelt es sich um bDMARD-naïve Patientinnen und Patienten

bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; DMARD: krankheitsmodifizierende antirheumatische Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IL17: Interleukin-17;  
pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNF: Tumornekrosefaktor

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in beiden Fragestellungen. Für Fragestellung 1 wählt der pU aus den benannten Optionen nicht explizit einen Wirkstoff

aus, schließt jedoch eine Studie ein, in der Upadacitinib mit Adalimumab verglichen wird. Für Fragestellung 2 wählt der pU keinen Wirkstoff aus den benannten Optionen aus und schließt auch keine Studien ein.

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

## **Ergebnisse**

### ***Fragestellung 1: bDMARD-naive Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben***

#### *Studienpool und Studiencharakteristika*

Zur Bewertung des Zusatznutzens wird die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) SELECT-PsA 1 eingeschlossen. In dieser Studie wird Upadacitinib mit Adalimumab, jeweils allein oder in Kombination mit MTX, verglichen.

Die Studienpopulation umfasst erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver moderater bis schwerer Psoriasis-Arthritis, die auf eine Vorbehandlung mit mindestens 1 konventionellen synthetischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (csDMARD) von mindestens 12 Wochen unzureichend angesprochen hatten. Die Patientinnen und Patienten mussten  $\geq 3$  geschwollene und  $\geq 3$  druckschmerzempfindliche Gelenke, eine aktive Plaque-Psoriasis (oder eine dokumentierte Vorgeschichte derselben) und einen Wert des hoch sensitiven C-reaktiven Proteins über der oberen Normgrenze oder  $\geq 1$  im Röntgenbild sichtbaren Knochenerosion zeigen.

Der pU wertet Ergebnisse einer Teilpopulation aus, die ausschließlich Patientinnen und Patienten umfasst, die Upadacitinib oder Adalimumab als Monotherapie oder gemeinsam mit MTX erhalten haben. Im Upadacitinibarm verbleiben damit 355 Patientinnen und Patienten, im Adalimumabarm 352. Alle weiteren Angaben in der vorliegenden Bewertung beziehen sich auf diese relevante Teilpopulation. Die Behandlung mit Upadacitinib und Adalimumab erfolgte gemäß den Fachinformationen. Neben MTX konnte auch eine Begleitbehandlung u. a. mit nicht steroidal Antirheumatika (NSARs) und oralen Kortikosteroiden erfolgen.

#### *Verzerrungspotenzial*

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie als niedrig eingestuft.

Für die Ergebnisse der Endpunkte patientenberichtete globale Krankheitsaktivität, Morgensteifigkeit, Schmerzen, Gesundheitszustand und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs) wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet. Für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtmortalität, minimale Krankheitsaktivität (MDA), Anzahl geschwollener und druckschmerzempfindlicher Gelenke, Enthesitis sowie alle Endpunkte zu Nebenwirkungen außer Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt.

## *Ergebnisse*

### *Gesamtmortalität*

In der Studie SELECT-PsA 1 verstarben keine Patientinnen oder Patienten. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### *Minimale Krankheitsaktivität (MDA)*

Für den Endpunkt MDA zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib. Dieser Effekt wird bezüglich der statistischen Signifikanz nur in einer der 3 durchgeführten Sensitivitätsanalysen unter Verwendung alternativer Ersetzungsstrategien bestätigt (NRI mit Varianzkorrektur). Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib im Vergleich zu Adalimumab.

### *Druckschmerzempfindliche Gelenke (TJC68 $\leq$ 1), Geschwollene Gelenke (SJC66 $\leq$ 1), Enthesitis (SPARCC Enthesitis Index = 0), Schmerzen (Pain NRS)*

Für die Endpunkte Tender Joint Count 68 (TJC68), Swollen Joint Count 66 (SJC66) Enthesitis (SPARCC Enthesitis Index = 0) und Schmerzen (Pain NRS) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### *Morgensteifigkeit (Schwere und Dauer)*

Zum Symptom Morgensteifigkeit wurden Daten zur Schwere und zur Dauer erhoben. Für beide Endpunkte zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib. Die Relevanz der Ergebnisse wurde jeweils mittels Hedges' g überprüft. Die 95 %-Konfidenzintervalle schließen jeweils die Irrelevanzschwelle von  $-0,20$  ein. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Es ergibt sich somit jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### *Patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (PtGADA), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

Für die Endpunkte PtGADA und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib. Die Relevanz dieser Ergebnisse wurde mittels Hedges' g überprüft. Das 95 %-Konfidenzintervall schließt jeweils die Irrelevanzschwelle von  $-0,20$  ein. Damit lässt sich für beide Endpunkte nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Es ergibt sich somit jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### *Weitere Morbiditätsendpunkte*

Für die Endpunkte Daktylitis, Fatigue, ankylosierende Spondylitis, Hautsymptomatik und körperlicher Funktionsstatus liegen jeweils keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich

jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### Gesamtraten SUEs und Abbrüche wegen UEs

Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Upadacitinib im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UE)

Für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UE) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Upadacitinib im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### ***Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben***

Für diese Fragestellung wurde keine relevante Studie identifiziert. Der pU legt Ergebnisse einer placebokontrollierten RCT (SELECT-PsA 2) vor, zieht diese aber nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran.

Da in der Studie SELECT-PsA 2 Upadacitinib nicht mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen wurde, ist sie für die Bewertung des Zusatznutzens nicht relevant. Somit liegen keine relevanten Daten für Fragestellung 2 der Nutzenbewertung vor.

#### **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 wie folgt bewertet:

#### ***Fragestellung 1: bDMARD-naive Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben***

In der Studie SELECT-PsA 1 zeigte sich lediglich für den Endpunkt MDA ein positiver Effekt zum Vorteil von Upadacitinib.

Im Dossier des pU liegen für mehrere in der Indikation Psoriasis-Arthritis patientenrelevante Endpunkte keine verwertbaren Daten vor. Dies betrifft Endpunkte zur Morbidität (Daktylitis, axiale Beteiligung, Hautsymptomatik, körperlicher Funktionsstatus), insbesondere aber auch zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Anders als für die Kategorie der Morbidität liegen hier keinerlei verwertbare Analysen vor.

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

***Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben***

Der pU hat keine Daten vorgelegt, die für die Ableitung eines Zusatznutzens bei Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, geeignet sind. Ein Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

***Zusammenfassung***

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

Tabelle 3: Upadacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

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