



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a SGB V

Upadacitinib

Vom 16. Juli 2020

**Inhalt**

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss</b> .....	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage .....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3. Bürokratiekosten .....	38
4. Verfahrensablauf .....	38
5. Beschluss .....	40
6. Anhang.....	67
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	67
<b>B. Bewertungsverfahren</b> .....	<b>86</b>
1. Bewertungsgrundlagen.....	86
2. Bewertungsentscheidung .....	86
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	86
2.2 Nutzenbewertung .....	86
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	86
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen .....	86
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	86
2.2.4 Therapiekosten.....	86
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b> ....	<b>87</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	88
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	91
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	92
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	92
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	94
5.1 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG .....	94
5.2 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH .....	111

5.3	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	116
5.4	Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG .....	120
5.5	Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GMBH .....	128
5.6	Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH.....	131
5.7	Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	143
5.8	Stellungnahme der Galapagos Biopharma Germany GmbH .....	149
5.9	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie e.V. ....	161
5.10	Stellungnahme der Amgen GmbH.....	175
5.11	Stellungnahme der Medac GmbH.....	181
5.12	Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....	189
<b>D.</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>194</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	194
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	209

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Upadacitinib ist der 1. Februar 2020. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 16. Januar 2020 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 4. Mai 2020 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische

Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Upadacitinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Upadacitinib (Rinvoq®) gemäß Fachinformation**

RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. RINVOQ kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren<sup>2</sup> vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprechen oder diese nicht vertragen haben
  - Alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie
  
- b) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist
  - bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit)
  
- c) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

<sup>2</sup> 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

- Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab 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.

#### Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

#### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1.

Für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis steht eine Vielzahl zugelassener Arzneimittel zur Verfügung. Dazu zählen Arzneimittel der folgenden Wirkstoffklassen und folgende Wirkstoffe:

- Nichtsteroidale Antiphlogistika/Antirheumatika (NSAIDs/NSAR), wobei diese rein symptomatisch zum Einsatz kommen
- Steroidale Antiphlogistika (Glukokortikoide), z. B. Prednisolon, Methylprednisolon
- Klassische synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika („Basistherapeutika“, cDMARDs), z.B. MTX, Leflunomid, Sulfasalazin
- Weitere Wirkstoffe: D-Penicillamin, parenterales Gold, Ciclosporin sowie Azathioprin
- Biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika („Biologika“, bDMARDs): TNF-alpha-Inhibitoren (Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Infliximab und Golimumab), Abatacept, Anakinra, Rituximab, Tocilizumab, Sarilumab
- zielgerichtete synthetische DMARDs („tsDMARDs“): die JAK-Inhibitoren Baricitinib und Tofacitinib

Einige Wirkstoffe werden gemäß Zulassung nur bei schweren Formen der rheumatoiden Arthritis eingesetzt, z.B. Rituximab, Ciclosporin oder Azathioprin. Diese Wirkstoffe kommen somit nur für einen Teil der Patienten in Frage und stellen keine zweckmäßige Vergleichstherapie für einen Großteil der vom Anwendungsgebiet umfassten Patientenpopulation dar.

zu 2.

Für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis kommen keine nicht-medikamentösen Maßnahmen als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.

zu 3.

Es liegen drei Beschlüsse des G-BA in dem Indikationsgebiet rheumatoide Arthritis vor, für Baricitinib vom 21. September 2017, für Tofacitinib vom 19. Oktober 2017 bzw. vom 1. November 2018 sowie für Sarilumab vom 15. Februar 2018. Des Weiteren liegt ein Abschlussbericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 28. Juni 2013 über eine vergleichende Nutzenbewertung von biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln in der Zweitlinientherapie der rheumatoiden Arthritis zu den Wirkstoffen Rituximab, Abatacept, Etanercept, Infliximab, Adalimumab, Certolizumab Pegol, Golimumab, Anakinra und Tocilizumab vor. Des Weiteren liegt ein Abschlussbericht des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 23. Juli 2019 über biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe bei rheumatoider Arthritis vor. Darüber hinaus sind die Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln für den Wirkstoff Leflunomid zu berücksichtigen. Die Therapiehinweise für Adalimumab und Infliximab sind nach Veröffentlichung der entsprechenden Beschlüsse im Bundesanzeiger rechtskräftig aufgehoben.

zu 4.

Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Maßgeblich für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind das zugelassene Anwendungsgebiet und die dadurch beschriebene Zulassungspopulation des zu bewertenden Arzneimittels.

Die Population im vorliegenden Anwendungsgebiet ist wegen verschiedener Therapiesituationen zu unterteilen in

- a) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren<sup>2</sup> vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat) ansprechen oder diese nicht vertragen haben,
- b) Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist sowie
- c) Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

MTX gilt nach dem Stand der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse als Mittel der Wahl in der Erstlinientherapie und ist ebenfalls in der Kombinationstherapie etabliert.

Die Wirkstoffgruppe der Glukokortikoide findet aufgrund ihrer stark antiphlogistischen Wirkqualität, in der Regel zeitlich begrenzt als Hochdosistherapie oder oral in niedriger Dosierung auch als „Brückentherapie“ zu Behandlungsbeginn bis zum Ansprechen der

Basistherapie Anwendung. Sie stellen ebenso eine wichtige Therapieoption bei malignen Krankheitsverläufen dar, können eine Basistherapie jedoch nicht ersetzen.

#### Zu a)

In der Zweitlinientherapie (Patientengruppe a) werden die Patienten zunächst nach Vorliegen bzw. Nicht-Vorliegen von ungünstigen Prognosefaktoren<sup>2</sup> unterschieden. Falls keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und Patienten unzureichend auf eine vorangegangene Therapie mit einem klassischen DMARD (cDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben, empfiehlt die aktuelle Leitlinie der European League Against Rheumatism<sup>3</sup> (EULAR) wie auch die S2-e Leitlinie der DGRh aus 2018<sup>4</sup> den Einsatz eines alternativen klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie. Weitere Wirkstoffe wie D-Penicillamin, parenterales Gold, Ciclosporin sowie Azathioprin spielen in dieser Therapiesituation aufgrund ihres schlechteren Risiko-Nutzen-Verhältnisses eine untergeordnete Rolle und sind nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst. Von der Patientenpopulation a können im Einzelfall auch Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren umfasst sein, die auf eine erste Behandlung mit einem cDMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, aber in der ärztlichen Versorgungspraxis aufgrund individueller Kriterien im Anschluss zunächst für ein zweites klassisches DMARD in Frage kommen, bevor eine erstmalige bDMARD-Therapie begonnen wird.

#### Zu b)

Nach Versagen oder Unverträglichkeit der Behandlung mit einem klassischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum wird bei Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren die Anwendung eines Biologikums bzw. tsDMARDs empfohlen. Für Patienten, die bereits auf mehrere cDMARDs unzureichend ansprachen oder diese nicht vertragen haben, wird ebenfalls der Einsatz eines Biologikums empfohlen. Somit kommt für diese beiden Patientenkollektive als zweckmäßige Vergleichstherapie gleichermaßen der erstmalige Einsatz eines bDMARD bzw. tsDMARD in Frage, obwohl sie sich bezüglich ihrer Vortherapie und dem bisherigen Krankheitsverlauf unterscheiden. Eine Zusammenfassung zu einer Patientengruppe wird als gerechtfertigt angesehen, da das Vorliegen negativer prognostischer Marker und die Anzahl der Vortherapien in dieser Therapiesituation keinen prädiktiven Wert mehr für den Therapieverlauf besitzen. Somit sind von der Patientengruppe der Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist (Patientengruppe b), sowohl Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren<sup>2</sup>, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben, als auch Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben, umfasst.

Der Einsatz des Interleukin(IL)-1-Rezeptorantagonisten Anakinra wird aufgrund schwächerer Wirksamkeit im Vergleich zu anderen Biologika auf Basis des IQWiG-Abschlussberichts aus 2019 nicht empfohlen. Mittel der Wahl sind nach Versagen klassischer DMARDs sowohl in den Empfehlungen der EULAR<sup>3</sup>, als auch in weiteren eingeschlossenen Leitlinien (darunter u.a. die S2-e Leitlinie der DGRh aus 2018<sup>4</sup>) bDMARDs oder tsDMARDs, darunter TNF-alpha-

---

<sup>3</sup> Smolen JS, et al. Ann Rheum Dis. 2020 Jun;79(6):685-699.

<sup>4</sup> Fiehn C, Holle J, Iking-Konert C, Leipe J, Weseloh C, Frerix M, et al. Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten; S2e-Leitlinie [online]. AWMF-Registernummer 060-004. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2018.

Inhibitoren in Kombination mit MTX, das CTLA-4-Analogon Abatacept, die IL-6-Inhibitoren Tocilizumab und Sarilumab, die JAK-Inhibitoren Tofacitinib und Baricitinib. Auch wurde im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V sowohl für Tofacitinib, als auch für Baricitinib keine Unterlegenheit bzw. eine Gleichwertigkeit gegenüber dem TNF- $\alpha$ -Inhibitor Adalimumab festgestellt und für Sarilumab ein Zusatznutzen gegenüber dem TNF- $\alpha$ -Inhibitor Adalimumab ausgesprochen.

Die auf Basis des IQWiG-Abschlussberichts zu bDMARDs aus dem Jahr 2013 bis dato gesehene Nachrangigkeit des TNF- $\alpha$ -Inhibitors Infliximab gegenüber den anderen Wirkstoffen seiner Klasse aufgrund eines erhöhten Nebenwirkungsprofils wird auf Basis der aktuellen, aggregierten Evidenz nicht länger gesehen. Vor diesem Hintergrund sowie aufgrund der Tatsache, dass auch in den aktuellen Leitlinien<sup>3, 4</sup> innerhalb der Klasse der bDMARDs keine Empfehlungen abgeleitet werden, die eine Vor- oder Nachrangigkeit einzelner Wirkstoffe zum jetzigen Zeitpunkt begründen würden, wird Infliximab als weiterer TNF- $\alpha$ -Inhibitor in die zweckmäßige Vergleichstherapie mit aufgenommen.

Somit kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass in der Gesamtschau als zweckmäßige Vergleichstherapie neben den TNF- $\alpha$ -Inhibitoren (Adalimumab, Certolizumab-Pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab) gleichermaßen weitere bDMARDs bzw. tsDMARDs geeignet sind, darunter Abatacept, die IL-6-Inhibitoren Tocilizumab und Sarilumab sowie die JAK-Inhibitoren Tofacitinib und Baricitinib - jeweils in Kombination mit MTX.

Demzufolge werden für Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist, bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination mit MTX (ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit)) als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt. bDMARDs bzw. tsDMARDs sollten grundsätzlich in Kombination mit MTX eingesetzt werden, da hiermit die Wirksamkeit verbessert und bei bDMARDs die Bildung von neutralisierenden „Anti-Drug-Antibodies“ reduziert ist. Nur für Patienten, die MTX nicht vertragen oder die eine MTX-Kontraindikation haben, kommt eine Monotherapie mit einem bDMARD bzw. tsDMARD als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage. Die Datenlage zur Monotherapie mit dem anti-IL-6-Rezeptor-Antikörper Tocilizumab bei MTX-Unverträglichkeit wird auch in Anbetracht des Sicherheitsprofils von Tocilizumab aktuell nicht als ausreichend bewertet, um die ebenfalls in Monotherapie zugelassenen TNF- $\alpha$ -Inhibitoren Adalimumab, Etanercept und Certolizumab pegol bzw. tsDMARDs Tofacitinib oder Baricitinib bzw. das bDMARD Sarilumab in dieser Situation (Patientenpopulation b1) als weniger zweckmäßige Alternativen zu betrachten, sodass auch in diesem Fall alle zugelassenen bDMARD bzw. tsDMARD als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage kommen. Abatacept und Golimumab und Infliximab sind nur in Kombination mit MTX, demnach nur für Patientenpopulation b2, zugelassen.



### Zu c)

Für die Therapiesituation „nach Versagen mindestens einer bDMARD- oder tsDMARD-Therapie“ sind (nach Versagen einer TNF- $\alpha$ -Inhibitor-Therapie) explizit die Wirkstoffe Tocilizumab, Abatacept und Rituximab (in Kombination mit MTX) zugelassen. Jedoch ist durch die Zulassung der TNF- $\alpha$ -Inhibitoren ein Einsatz dieser auch nach Versagen einer vorangegangenen TNF- $\alpha$ -Inhibitor-Therapie (in einer „späteren Therapielinie“) nicht ausgeschlossen, sofern die Anwendungsvoraussetzung, das Versagen von DMARDs, erfüllt ist. Somit sind in der Therapiesituation „nach Versagen mindestens einer bDMARD- oder tsDMARD-Therapie“ sowohl diverse TNF-alpha-Inhibitoren, das CTLA-4-Analogon Abatacept, IL-Inhibitoren, JAK-Inhibitoren sowie für die schwere rheumatoide Arthritis auch Rituximab zugelassen.

Seit Zulassung der TNF- $\alpha$ -Inhibitoren, der IL-Inhibitoren sowie der JAK-Inhibitoren konnte ein wachsender Evidenzkörper mit Belegen für die Wirksamkeit dieser Wirkstoffe nach Versagen eines ersten bDMARD bzw. tsDMARD festgestellt werden. Die aggregierte Evidenz ist gegenüber der Therapiesituation in Patientengruppe b insgesamt eingeschränkter, jedoch liegen einige Empfehlungen aus deutschen<sup>4</sup> und europäischen Leitlinien<sup>3</sup> sowie Ergebnisse aus frühen Nutzenbewertungen nach §35a SGB V zu dieser Behandlungssituation „nach Versagen mindestens einer bDMARD- oder tsDMARD-Therapie“ vor. So ist in der Gesamtschau in Abhängigkeit von der bisherigen Vortherapie eines Patienten in der o.g. Therapiestufe sowohl der Wechsel auf einen TNF-alpha-Inhibitor (Adalimumab, Certolizumab-Pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab), als auch auf eine Therapie mit einem von der TNF- $\alpha$ -Inhibition abweichendem Wirkprinzip (CTLA-4-Analogon, IL-6-Inhibitor oder JAK-Inhibitor), jeweils in Kombination mit MTX, als zweckmäßig anzusehen. Auch Rituximab ist für Patienten mit einer schweren aktiven rheumatoiden Arthritis, welche ungenügend auf andere DMARDs einschließlich einem oder mehreren TNF-alpha-Inhibitoren ansprechen, geeignet und zweckmäßig. Für Infliximab sowie Anakinra wird auf die Ausführungen unter Patientenpopulation b verwiesen.

Analog zur Patientengruppe b gilt auch hier, dass entsprechend der Handlungsempfehlungen von Fachgesellschaften bDMARDs bzw. tsDMARDs grundsätzlich in Kombination mit MTX eingesetzt werden sollten, da hiermit die Wirksamkeit verbessert und bei bDMARDs die Bildung von neutralisierenden „Anti-Drug-Antibodies“ reduziert ist. Nur für Patienten, die MTX nicht vertragen oder die eine MTX-Kontraindikation haben, kommt eine Monotherapie mit einem bDMARD bzw. tsDMARD in Frage.

Zusammenfassend ist für Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben, in Abhängigkeit von der Vortherapie ein Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie unter Berücksichtigung der Wirkstoffe Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab, jeweils in Kombination mit MTX oder ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit jeweils zweckmäßig. Je nach Vortherapie sollte ein Wechsel des Wirkprinzips erwogen werden. Eine weitere Differenzierung der Patientenpopulation c (z. B. auch hinsichtlich Versagen auf zwei vs. mehr als zwei bDMARDs/tsDMARDs) wird aufgrund fehlender einheitlicher Therapieempfehlungen zum jetzigen Zeitpunkt nicht vorgenommen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

### 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Upadacitinib wie folgt bewertet:

a) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren<sup>2</sup> vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprachen oder diese nicht vertragen haben

Für Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren<sup>2</sup> vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprachen oder diese nicht vertragen haben, ist der Zusatznutzen für Upadacitinib (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung für Patientenpopulation a1:

Mit dem Dossier wurden für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Upadacitinib als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Daten vorgelegt.

Begründung für Patientenpopulation a2:

Mit dem Dossier wurden für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Upadacitinib in Kombination mit MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Daten vorgelegt.

b) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist

Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist, ist der Zusatznutzen für Upadacitinib als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt, während für Upadacitinib in Kombination mit MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab + MTX ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet wird.

Begründung für Patientenpopulation b1:

Mit dem Dossier wurden in der relevanten Patientenpopulation b1 für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Upadacitinib als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Daten vorgelegt.

Begründung für Patientenpopulation b2:

Basis der Nutzenbewertung ist die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Phase-III-Studie SELECT COMPARE. Dabei handelt es sich um eine dreiarmlige, randomisierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von Upadacitinib mit Adalimumab und Placebo, jeweils in

Kombination mit MTX. In die Studie wurden insgesamt 1629 erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis eingeschlossen, die unzureichend auf MTX angesprochen haben. Die eingeschlossenen Patienten wurden im Verhältnis 2:1:2 auf die drei Behandlungsarme Upadacitinib + MTX (N = 651), Adalimumab + MTX (N = 327) und Placebo + MTX (N = 651) randomisiert. Neben der Vorbehandlung mit bDMARD (ja / nein) wurde dabei nach geografischer Region stratifiziert. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind ausschließlich die Studienarme Upadacitinib + MTX und Adalimumab + MTX relevant. Die geplante doppelblinde, randomisierte Behandlungsphase betrug 48 Wochen. In der anschließenden, noch laufenden Extensionsphase wird die Behandlung der Patienten offen fortgeführt. Die Patienten mussten seit  $\geq 3$  Monaten eine kontinuierliche Behandlung mit MTX erhalten haben, die innerhalb der letzten 4 Wochen vor der ersten Gabe der Studienmedikation in einer stabilen Dosierung verabreicht wurde. Diese Dosierung wurde als Begleitbehandlung während der Studie fortgeführt. Eine Begleitbehandlung mit weiteren csDMARDs – abgesehen von MTX – war innerhalb der Studie bis Woche 26 nicht erlaubt. In der Studie erfolgten zu prädefinierten Zeitpunkten Therapieanpassungen, wenn bestimmte Kriterien für das Ansprechen auf die Behandlung nicht erfüllt waren. Zu Woche 14, 18 oder 22 wechselten Patienten mit  $< 20\%$  Verbesserung in der Anzahl geschwollener und druckschmerzhafter Gelenke im Vergleich zu Studienbeginn unter Aufrechterhalten der Verblindung im Rahmen einer Rescue-Therapie in den jeweils anderen Behandlungsarm. Zu Woche 26 erfolgte ein solcher Wechsel für Patienten, die keine niedrige Krankheitsaktivität, definiert als Clinical Disease Activity Index (CDAI)  $\leq 10$ , erreicht hatten. Darüber hinaus waren ab Woche 26 sowohl Anpassungen der Begleitmedikation z. B. mit Kortikosteroiden oder nicht steroidalen Antirheumatika (NSARs) nach lokalen Vorgaben erlaubt, als auch die Begleitbehandlung mit weiteren csDMARDs zusätzlich zu MTX.

Der primäre Endpunkt der Studie war definiert als der Anteil von Patienten mit einem Disease Activity Score (DAS) basierend auf 28 Gelenken (DAS28)  $< 2,6$  bzw. als der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der ACR-Kriterien um  $20\%$  (ACR 20), jeweils zu Woche 12. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen (UEs) erhoben.

Im Dossier wurden Auswertungen zu Woche 26 sowie zu Woche 48 vorgelegt. Bis Woche 26 war bereits ein Viertel der Patienten von der Vergleichstherapie Adalimumab + MTX auf Upadacitinib + MTX als Rescue-Therapie gewechselt. So erfolgte zu prädefinierten Zeitpunkten (u.a. Woche 14, 18 oder 22) unter Aufrechterhaltung der Verblindung im Rahmen einer Rescue-Therapie bei Erfüllung bestimmter Kriterien zum Nichtansprechen ein Wechsel auf die Behandlung in den jeweils anderen Studienarm. Zu Woche 26 hatten somit bereits  $19,4\%$  der Patienten vom Upadacitinib-Arm in den Adalimumab-Arm gewechselt und  $25,1\%$  vom Adalimumab-Arm in den Upadacitinib-Arm. Zu Woche 48 traf dies auf fast die Hälfte der Patienten im Vergleichsarm zu. Der Unterschied der Patienten mit Rescue-Therapie zwischen den Behandlungsarmen nahm von etwa 6 Prozentpunkten zu Woche 26 bis Woche 48 auf etwa 10 Prozentpunkte zu. Bei gemeinsamer Betrachtung der Patienten mit Therapiewechsel und -abbruch wird deutlich, dass in der Studie zum Zeitpunkt Woche 48 nur noch etwa  $39\%$  der Patienten, die auf die Vergleichstherapie randomisiert wurden, mit Adalimumab + MTX behandelt wurden. In der vorliegenden Situation wirkt sich die potenzielle Verzerrung zu Woche 48 durch den deutlich höheren Anteil an Patienten mit einem solchen Wechsel stärker aus als zu Woche 26. Darüber hinaus ist unklar, wie hoch der Anteil an Patienten ist, der entgegen der Zulassung von Upadacitinib und Adalimumab ab Woche 26

Therapieanpassungen durch die Hinzunahme weiterer csDMARDs erhalten hat. Daher werden für die vorliegende Nutzenbewertung Auswertungen zu Woche 26 herangezogen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden für Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität als primäre Analyse für binäre Endpunkte Auswertungen mittels Non-Responder Imputation (NRI) nach Wechsel auf Rescue-Therapie (RNRI) und für stetige Endpunkte Auswertungen mittels Rescue last Observation carried forward (RLOCF) als Ersetzungsstrategie für Patienten mit Therapiewechsel oder -abbruch herangezogen. Für Endpunkte mit hohem Verzerrungspotenzial, für die neben einem hohen Verzerrungspotenzial statistisch signifikante und klinisch relevante Ergebnisse vorliegen, werden zusätzlich zur Überprüfung der Aussagesicherheit die vorgelegten Sensitivitätsanalysen mit NRI- bzw. LOCF-Ersetzung herangezogen, in denen Werte von Patienten mit Therapiewechsel nicht ersetzt werden. Für Endpunkte der Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen werden auf Basis der naiven Raten, in denen Patienten nach Therapiewechsel zensiert wurden, eigene Berechnungen des IQWiG mit dem Effektmaß relatives Risiko (RR) durchgeführt. Sensitivitätsanalysen liegen für diese Endpunkte nicht vor.

### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

#### **Mortalität**

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich zu Woche 26 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX. Vor dem Hintergrund der wenigen aufgetretenen Ereignisse zu Woche 26 und darüber hinaus unter Berücksichtigung der Tatsache, dass zu Woche 48 keine signifikanten Unterschiede in der Mortalität vorliegen, wird der Effekt in der Gesamtmortalität als nicht hinreichend belegt eingeordnet.

#### **Morbidität**

Die Morbidität wird vom pharmazeutischen Unternehmer erhoben mittels Remission, niedriger Krankheitsaktivität, krankheitsspezifischer Symptome, patientenberichteter Krankheitsaktivität, körperlicher Funktionsstatus sowie Gesundheitszustand.

#### *Remission (CDAI $\leq$ 2,8; SDAI $\leq$ 3,3; boolesche Definition nach ACR/EULAR)*

Eine Remission – erhoben mittels des Clinical Disease Activity Index (CDAI) – wird als patientenrelevant betrachtet. Der CDAI ist ein klinisches Konstrukt, das sich aus Informationen zu druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken und zur Krankheitsaktivität, die sowohl vom Patienten als auch vom Untersucher auf einer VAS angegeben werden, zusammensetzt. In die Berechnung des CDAI fließen Entzündungsparameter, wie beispielsweise CRP oder ESR, nicht mit ein. Daher wird die Erhebung von Effekten über den CDAI gegenüber Konstrukten, die Entzündungsparameter mit einschließen, insbesondere für Wirkstoffe mit direktem Einfluss auf Entzündungsparameter als besser geeignet angesehen.

Eine Remission wird über das Erreichen eines CDAI  $\leq$  2,8 operationalisiert. Zu Woche 26 erreichten unter Upadacitinib + MTX im Vergleich zu einer Behandlung mit Adalimumab + MTX statistisch signifikant mehr Patienten eine Remission.

Der Endpunkt Remission wurde in der Studie darüber hinaus u.a. über den Simplified Disease Activity Index (SDAI) sowie über die boolesche Definition nach ACR/EULAR erhoben. Für den

Endpunkt Remission bestätigen zu Woche 26 sowohl die Operationalisierung als  $SDAI \leq 3,3$ , als auch die Operationalisierung über die boolesche Definition nach ACR-EULAR den für die Operationalisierung als  $CDAI \leq 2,8$  vorhandenen statistisch signifikanten Vorteil von Upadacitinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX. In der Gesamtschau wird deshalb für den Endpunkt Krankheitsremission ein Vorteil für Upadacitinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX abgeleitet.

#### *Niedrige Krankheitsaktivität ( $CDAI \leq 10$ ; $SDAI \leq 11$ ; $DAS28\ ESR \leq 3,2$ ; $DAS28\ CRP \leq 3,2$ )*

Eine niedrige Krankheitsaktivität – erhoben mittels des Clinical Disease Activity Index (CDAI) – stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Der CDAI ist ein klinisches Konstrukt, das sich aus Informationen zu druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken und zur Krankheitsaktivität, die sowohl vom Patienten als auch vom Untersucher auf einer VAS angegeben werden, zusammensetzt. Eine niedrige Krankheitsaktivität durch das Erreichen eines  $CDAI \leq 10$  stellt ein patientenrelevantes Therapieziel dar. Analog zum Endpunkt Remission fließen in die Berechnung des CDAI Entzündungsparameter, wie beispielsweise CRP oder ESR, nicht mit ein.

Für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität ( $CDAI \leq 10$ ) zeigt sich in der Studie SELECT COMPARE zu Woche 26 ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten des Interventionsarm Upadacitinib + MTX gegenüber dem Vergleichsarm Adalimumab + MTX.

Der Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität“ wurde darüber hinaus über den DAS28 CRP, den DAS28 ESR sowie den SDAI erhoben. Zieht man für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität die weiteren Operationalisierungen  $DAS28\ CRP \leq 3,2$ ,  $DAS28\ ESR \leq 3,2$  und  $SDAI \leq 11$  unterstützend heran, so wird der für die Operationalisierung über  $CDAI \leq 10$  beobachtete Vorteil für Upadacitinib + MTX gegenüber der Vergleichsintervention Adalimumab + MTX durch alle Auswertungen in der Größenordnung bestätigt. Zudem bekräftigen für die Operationalisierungen  $CDAI \leq 10$  und  $SDAI \leq 11$  die Sensitivitätsanalysen ohne Ersetzung von Patienten mit Therapiewechsel jeweils den Effekt bezüglich der statistischen Signifikanz.

Unabhängig von der gewählten Operationalisierung erreichte in der Studie SELECT COMPARE zu Woche 26 unter Upadacitinib + MTX ein statistisch signifikant höherer Anteil an Patienten eine niedrige Krankheitsaktivität als unter einer Behandlung mit Adalimumab + MTX. In der Gesamtschau wird deshalb für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität ein Vorteil für Upadacitinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX abgeleitet.

#### *Körperlicher Funktionsstatus (Verbesserung HAQ-DI um $\geq 0,22$ Punkte)*

Der Patientenfragebogen Health Assessment Questionnaire - Disability Index (HAQ-DI) erfasst den körperlichen Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens. Er besteht aus 8 Domänen (Anziehen/Ankleiden, 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, wobei ein Wert von 0 „ohne Schwierigkeiten“ und ein Wert von 3 „unfähig zur Durchführung“ entspricht. Über die Mittelwerte der einzelnen Domänen wird der Funktionsstatus berechnet. Für den patientenrelevanten Endpunkt körperlicher Funktionsstatus (Verbesserung HAQ-DI um  $\geq 0,22$  Punkte) zeigt sich in der Studie SELECT COMPARE zu Woche 26 ein statistisch signifikanter Vorteil zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Upadacitinib + MTX. In der Sensitivitätsanalyse lässt sich die statistische Signifikanz des Effekts nicht bestätigen.

### *Fatigue (Verbesserung FACIT-F um $\geq 4$ Punkte)*

Die FACIT-Fatigue-Skala ist ein validiertes Selbsterhebungsinstrument, das zur Messung der Fatigue bei Patienten mit chronischer Erkrankung entwickelt wurde. 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). Für den patientenrelevanten Endpunkt Fatigue zeigt sich für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um  $\geq 4$  Punkte zu Woche 26 in der Studie SELECT COMPARE ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Upadacitinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX.

### *Anzahl druckschmerzhafter Gelenke*

In den Studien wurden 68 Gelenke auf Druckschmerzhaftigkeit untersucht. Mittels einer 2-Punkte-Skala wurde der Grad des Druckschmerzes der Gelenke ermittelt und die Auswertung u.a. auf Basis von 28 Gelenken durchgeführt. Die vorgelegten Responderanalysen zur Responseschwelle von  $\leq 1$  Gelenk werden nicht herangezogen. Für den Endpunkt „druckschmerzhafte Gelenke“ zeigt sich zu Woche 26 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 klinisch relevant ist. Dies bestätigt sich in der Sensitivitätsanalyse, die auch keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigt.

### *Anzahl geschwollener Gelenke*

In den Studien wurden 66 Gelenke auf Schwellung untersucht. Mittels einer 2-Punkte-Skala wurde der Grad der Schwellung der Gelenke ermittelt. Für die auf 28 Gelenken basierende Auswertung lässt sich zu Woche 26 auf Basis der Mittelwertdifferenzen kein statistisch signifikanter Effekt von Upadacitinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX feststellen.

### *Schmerz (VAS)*

Das Symptom Schmerz wird patientenberichtet mittels einer visuellen Analogskala erfasst. Diese umfasst eine Skala von 0 mm (kein Schmerzen) bis 100 mm (stärkste vorstellbare Schmerzen). Die über die VAS erhobene Schmerzintensität ist ein patientenrelevanter Endpunkt. In Studie SELECT COMPARE zeigt sich für die mittlere Veränderung zu Woche 26 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten 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 klinisch relevant ist.

### *Patientenberichtete Einschätzung der Krankheitsaktivität (VAS)*

Die patientenberichtete Krankheitsaktivität stellt für die Nutzenbewertung einen patientenrelevanten Endpunkt dar. In der Studie wurde die Einschätzung der

Krankheitsaktivität patientenberichtet mittels einer visuellen Analogskala erfasst. Die Patienten wurden gebeten, die Schwere ihrer aktuellen Beeinträchtigung durch ihre rheumatoide Arthritis zu beurteilen, wobei ein Wert von 0 mm „keinerlei Beeinträchtigung“ und ein Wert von 100 mm „höchste Beeinträchtigung“ bedeutet. Für den Endpunkt 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. Da das 95 %-KI nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt, lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt klinisch relevant ist.

#### *Morgensteifigkeit: Schwere [NRS] und Dauer*

Die Morgensteifigkeit beschreibt eine Einschränkung der Beweglichkeit der Gelenke, die direkt nach dem Aufwachen von den Patienten wahrgenommen wird. In der Studie SELECT COMPARE wurde die Schwere der Morgensteifigkeit auf einer Skala (NRS) von 0 (keine Morgensteifigkeit) bis 10 (schwerste vorstellbare Morgensteifigkeit) innerhalb der letzten 7 Tage von den Patienten selbst erfasst. Zudem wurde die Dauer bis zur maximal möglichen Beweglichkeit abgefragt. Der pharmazeutische Unternehmer legte zur Schwere sowie zur Dauer der Morgensteifigkeit jeweils Auswertungen zur mittleren Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn vor.

Für die Schwere (NRS) der Morgensteifigkeit zeigt sich zu Woche 26 ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Upadacitinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX. Das 95 %-KI der SMD in Form von Hedges' g liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2, sodass sich nicht ableiten lässt, dass der Effekt klinisch relevant ist. Für die Dauer der Morgensteifigkeit lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen feststellen.

#### *Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

Der Gesundheitszustand wird patientenberichtet mittels einer visuellen Analogskala erfasst, 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. Für die mittlere Veränderung der EQ-5D VAS zeigt sich in der Studie SELECT COMPARE kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil für Upadacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX.

### **Lebensqualität**

#### *Health Survey Short Form 36 (SF-36) (Verbesserung SF-36 um $\geq 5$ Punkte)*

Beim Health Survey Short Form 36 (SF-36) handelt es sich um ein generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bestehend aus 8 Domänen und insgesamt 36 Fragen. In der Bewertung wurde die körperliche Summenskala (PCS) sowie die psychische Summenskala (MCS) des generischen Lebensqualitäts-Fragebogens SF-36 v2akut herangezogen. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Responderanalysen auf Basis einer Relevanzschwelle von  $\geq 5$  werden für die Nutzenbewertung in der Indikation rheumatoide Arthritis als valide herangezogen.

Für den körperlichen Summenscore des SF-36v2 zeigt sich in den Auswertungen zum Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um  $\geq 5$  Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib + MTX. In der Sensitivitätsanalyse lässt sich die statistische

Signifikanz des Effekts nicht bestätigen. Für den psychischen Summenscore des SF-36v2 hingegen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

## **Nebenwirkungen**

### *SUE, Abbruch wegen UE*

Für die Endpunkte SUE sowie Abbruch wegen UE zeigen sich zu Woche 26 jeweils keine statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile von Upadacitinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX in der Studie SELECT COMPARE.

### *Infektionen, Schwerwiegende Infektionen*

Für die patientenrelevanten Endpunkte Infektionen und schwerwiegende Infektionen ergibt sich in Studie SELECT COMPARE zu Woche 26 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Upadacitinib + MTX und Adalimumab + MTX.

## Gesamtbewertung / Fazit

Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist, werden für den Vergleich von Upadacitinib + MTX mit Adalimumab + MTX Auswertungen der direktvergleichenden Studie SELECT COMPARE zu Woche 26 herangezogen.

Zusammenfassend zeigen sich in den Endpunktkategorie Morbidität sowohl für die Remission als auch für die niedrige Krankheitsaktivität statistisch signifikante Vorteile für Upadacitinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX, die sich jeweils über alle Operationalisierungen hinweg bestätigen. Insbesondere für die Endpunkte Remission und niedrige Krankheitsaktivität werden die nachgewiesenen Effekte von Upadacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX in ihrem Ausmaß als beträchtlich eingestuft. Auch für den Morbiditätsendpunkt Fatigue lässt sich ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter Vorteil für Upadacitinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX ableiten. Für den körperlichen Funktionsstatus (HAQ-DI) ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Upadacitinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX, der sich in der Sensitivitätsanalyse nicht bestätigt. Für die Morbiditätsendpunkte Anzahl druckschmerzhafter Gelenke, Schmerzen, patientenberichtete Krankheitsaktivität und Schwere der Morgensteifigkeit liegen jeweils statistisch signifikante Effekte zugunsten von Upadacitinib + MTX vor, jedoch lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt jeweils klinisch relevant ist. Für die Endpunkte Gesundheitszustand, Anzahl geschwollener Gelenke und Dauer der Morgensteifigkeit zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Upadacitinib + MTX und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab + MTX.

In der Kategorie der Lebensqualität zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Upadacitinib + MTX im körperlichen Summenscore des SF-36v2, der sich in der Sensitivitätsanalyse nicht bestätigt, wohingegen sich im psychischen Summenscore des SF-36v2 zu Woche 26 keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen ergeben.

In der Kategorie der Nebenwirkungen lassen sich für Upadacitinib + MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab + MTX insgesamt zu Woche 26 keine Vor- oder Nachteile ableiten.



In der Gesamtschau werden zu Woche 26 die Vorteile von Upadacitinib + MTX auf die Morbidität sowie auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36 körperlicher Summenscore) ohne Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens bewertet. Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung wird das Ausmaß des Zusatznutzen für Upadacitinib in Kombination mit MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab + MTX für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis, die erstmalig für eine bDMARD- bzw. tsDMARD-Therapie in Frage kommen, als beträchtlich eingestuft.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Mit der Studie SELECT COMPARE liegt für die Bewertung des Zusatznutzens eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie vor.

Das Verzerrungspotenzial wird aufgrund des hohen Anteils von Patienten mit Therapiewechsel oder –abbruch für alle Endpunkte zur Mortalität, Morbidität (ausgenommen klinische Remission), gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen als hoch eingestuft. Für den Endpunkt klinische Remission liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor. Darüber hinaus resultieren aus den in der SELECT COMPARE-Studie gewählten Studiendesign Unsicherheiten für die Beurteilung des Zusatznutzens. Auch die für die Nutzenbewertung vorgelegten Ersetzungsstrategien sowie Sensitivitätsanalysen können die vorhandenen Unsicherheiten auf die Aussagesicherheit der Ergebnisse nicht mit hinreichender Sicherheit ausräumen. Dies ist insbesondere für den Morbiditätsendpunkt körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) sowie für die Erhebung der Lebensqualität (SF-36 körperlicher Summenscore) der Fall, bei denen die Sensitivitätsanalysen das Ergebnis nicht bestätigt haben.

Die beschriebenen Unsicherheiten rechtfertigen in der Gesamtschau eine Herabstufung der Aussagesicherheit, so dass von einem Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ausgegangen wird.

#### c) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben

Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben, ist der Zusatznutzen für Upadacitinib als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben, wird für Upadacitinib in Kombination mit MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Abatacept + MTX für Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (DAS28 [CRP] > 5,1) ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen abgeleitet, während dieser für Patienten ohne hohe Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (DAS28 [CRP] ≤ 5,1) nicht belegt ist.

#### Begründung für Patientenpopulation c1:

Mit dem Dossier wurden in der relevanten Patientenpopulation c1 für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Upadacitinib als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Daten vorgelegt.

#### Begründung für Patientenpopulation c2:

Die Nutzenbewertung basiert auf der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Phase-III-Studie SELECT CHOICE. Dabei handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von Upadacitinib mit Abatacept, jeweils in Kombination mit einer csDMARD-Behandlung.

In die Studie wurden erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis eingeschlossen, die unzureichend auf eine Vorbehandlung über mindestens 3 Monate mit  $\geq 1$  bDMARD (ausgenommen Abatacept) angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Darüber hinaus mussten die Patienten innerhalb der letzten 4 Wochen vor der ersten Gabe der Studienmedikation eine Behandlung mit csDMARD(s) in stabiler Dosierung erhalten haben und diese als Begleitbehandlung während der Studie fortführen. Insgesamt wurden 657 Patienten im Verhältnis 1:1 auf Upadacitinib + csDMARD(s) (N = 304) und Abatacept + csDMARD(s) (N = 309) randomisiert. Neben der Vorbehandlung mit bDMARD (Versagen auf 1 oder 2 bDMARDs mit demselben Wirkmechanismus / Versagen auf unterschiedliche Wirkmechanismen oder  $\geq 3$  bDMARDs mit demselben Wirkmechanismus) wurde dabei nach geografischer Region stratifiziert. Die geplante doppelblinde, randomisierte Behandlungsphase der Studie SELECT CHOICE betrug 24 Wochen. In der anschließenden, noch laufenden Extensionsphase wurden alle Patienten auf eine offene Behandlung mit Upadacitinib umgestellt. Für die Studie liegen Auswertungen zum Ende der randomisierten Behandlungsphase von 24 Wochen vor.

Der primäre Endpunkt der Studie ist die Änderung im DAS28 (CRP) zu Woche 12. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu UEs erhoben.

In den Analysen für die Nutzenbewertung wurden diejenigen Patienten, die bis einschließlich Protokoll-Amendment 3 randomisiert wurden und im Interventionsarm mit 30 mg Upadacitinib einmal täglich eine nicht zulassungskonforme Dosierung erhielten (N=21 für Upadacitinib, N=23 für Abatacept), nicht berücksichtigt. Darüber hinaus ist für die Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung nur eine Teilpopulation der Studie SELECT CHOICE relevant. In der Studie SELECT CHOICE wurde die vor Studieneinschluss innerhalb der letzten 4 Wochen in stabiler Dosierung verabreichte csDMARD-Behandlung fortgeführt. Die in der Studie erlaubte Begleitbehandlung mit csDMARDs entspricht allerdings nur für eine Teilpopulation der Studie der Zulassung, da Upadacitinib ausschließlich in Kombination mit MTX oder als Monotherapie zugelassen ist und Abatacept ausschließlich in Kombination mit MTX. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist daher ausschließlich die Teilpopulation relevant, die eine Behandlung von Upadacitinib bzw. Abatacept jeweils in Kombination mit MTX erhielt. Dies sind im Interventionsarm 223 und im Vergleichsarm 215 Patienten. Während der Studie erfolgten ab Woche 12 prädefinierte Therapieanpassungen, wenn bestimmte Kriterien für das Ansprechen auf die Behandlung nicht erfüllt waren. Der pU legt für die relevante Teilpopulation keine Informationen dazu vor, wie viele Patienten als Therapieanpassung ab Woche 12 zusätzliche csDMARDs erhalten haben. Aus den Angaben

zur Gesamtpopulation geht allerdings hervor, dass eine solche Anpassung nur bei wenigen Patienten erfolgte. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird daher davon ausgegangen, dass die Mehrheit der Patienten in der relevanten Teilpopulation auch im Studienverlauf gemäß Zulassung von Upadacitinib bzw. Abatacept behandelt wurde.

Insgesamt werden für die vorliegende Nutzenbewertung für die Patientenpopulation c2 somit Auswertungen der relevanten Teilpopulation zu Woche 24 herangezogen.

### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

#### **Mortalität**

Die Gesamtmortalität für die hier relevante Teilpopulation der Studie SELECT CHOICE unterscheidet sich zu Woche 24 nicht statistisch signifikant zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

#### **Morbidität**

Die Morbidität wird vom pharmazeutischen Unternehmer erhoben mittels Remission, niedriger Krankheitsaktivität, krankheitsspezifischer Symptome, patientenberichteter Krankheitsaktivität, körperlicher Funktionsstatus sowie Gesundheitszustand.

#### *Remission (CDAI $\leq$ 2,8; SDAI $\leq$ 3,3; boolesche Definition nach ACR/EULAR)*

Eine Remission – erhoben mittels des Clinical Disease Activity Index (CDAI) – wird als patientenrelevant betrachtet. Der CDAI ist ein klinisches Konstrukt, das sich aus Informationen zu druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken und zur Krankheitsaktivität, die sowohl vom Patienten als auch vom Untersucher auf einer VAS angegeben werden, zusammensetzt. In die Berechnung des CDAI fließen Entzündungsparameter, wie beispielsweise CRP oder ESR, nicht mit ein. Daher wird die Erhebung von Effekten über den CDAI gegenüber Konstrukten, die Entzündungsparameter mit einschließen, insbesondere für Wirkstoffe mit direktem Einfluss auf Entzündungsparameter als besser geeignet angesehen.

Eine Remission wird über das Erreichen eines CDAI  $\leq$  2,8 operationalisiert. Zu Woche 24 zeigt sich auf Basis des CDAI  $\leq$  2,8 in der Studie SELECT CHOICE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der booleschen Definition zeigt sich zu Woche 24 ebenfalls kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil für Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX.

Für die klinische Remission operationalisiert über den SDAI  $\leq$  3,3 zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib + MTX.

In der Gesamtschau wird für den Endpunkt Remission für Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX kein Vorteil abgeleitet, da keine über alle Operationalisierungen konsistenten Ergebnisse vorliegen.

#### *Niedrige Krankheitsaktivität (CDAI $\leq$ 10; SDAI $\leq$ 11; DAS28 ESR $\leq$ 3,2; DAS28 CRP $\leq$ 3,2)*

Eine niedrige Krankheitsaktivität – erhoben mittels des Clinical Disease Activity Index (CDAI) – stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Der CDAI ist ein klinisches Konstrukt, das sich aus Informationen zu druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken und zur

Krankheitsaktivität, die sowohl vom Patienten als auch vom Untersucher auf einer VAS angegeben werden, zusammensetzt. Eine niedrige Krankheitsaktivität durch das Erreichen eines CDAI  $\leq 10$  stellt ein patientenrelevantes Therapieziel dar. Analog zum Endpunkt Remission fließen in die Berechnung des CDAI Entzündungsparameter, wie beispielsweise CRP oder ESR, nicht mit ein.

Für den Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität“ (CDAI  $\leq 10$ ) zeigt sich in der Studie SELECT CHOICE zu Woche 24 insgesamt bei Berücksichtigung der gesamten Teilpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Interventionsarm Upadacitinib + MTX und dem Vergleichsarm Abatacept + MTX. Allerdings liegt für den CDAI  $\leq 10$  eine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsaktivität zu Studienbeginn - definiert über den Schwellenwert des DAS28 CRP - für eine hohe Krankheitsaktivität vor. Für Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (DAS28 [CRP]  $> 5,1$ ) ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX, während für Patienten ohne hohe Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (DAS28 [CRP]  $\leq 5,1$ ) keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen abzuleiten sind. Der Effekt wird bezüglich der statistischen Signifikanz in den Sensitivitätsanalysen unter Verwendung alternativer Ersetzungsstrategien jeweils bestätigt.

Der Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität wurde darüber hinaus in der Studie SELECT CHOICE zu Woche 24 über den SDAI, DAS28 CR, sowie den DAS28 ESR erhoben.

Auch für den SDAI  $\leq 11$  liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsaktivität zu Studienbeginn - definiert über den Schwellenwert des DAS28 CRP - für eine hohe Krankheitsaktivität vor. Für Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (DAS28 [CRP]  $> 5,1$ ) ergibt sich zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Vorteil für Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX, während für Patienten ohne hohe Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (DAS28 [CRP]  $\leq 5,1$ ) keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen abzuleiten sind. Dies stützt die für die „niedrige Krankheitsaktivität“ - operationalisiert über den CDAI - vorliegenden Ergebnisse.

Die weiteren Operationalisierungen über DAS28 CRP  $\leq 3,2$  sowie über DAS28 ESR  $\leq 3,2$  zeigen jeweils statistisch signifikante, in ihrer Größenordnung vergleichbare Vorteile für Upadacitinib + MTX gegenüber der Vergleichsintervention Abatacept + MTX zu Woche 24 unabhängig von der Krankheitsaktivität zu Studienbeginn.

Vor dem Hintergrund der gezeigten Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsaktivität in den beiden Operationalisierungen CDAI und SDAI ist es sachgerecht, bei der Ableitung des Zusatznutzens zwei Patientengruppen zu unterscheiden. Für Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (DAS28 [CRP]  $> 5,1$ ) wird in der Gesamtschau für den Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität“ ein Vorteil für Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX abgeleitet, während für Patienten ohne hohe Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (DAS28 [CRP]  $\leq 5,1$ ) kein Vorteil abgeleitet wird.

#### *Körperlicher Funktionsstatus (Verbesserung HAQ-DI um $\geq 0,22$ Punkte)*

Für den patientenrelevanten Endpunkt körperlicher Funktionsstatus (Verbesserung HAQ-DI um  $\geq 0,22$  Punkte) zeigt sich in der Studie SELECT CHOICE zu Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### *Fatigue (Verbesserung FACIT-F um $\geq 4$ Punkte)*

Für den patientenrelevanten Endpunkt Fatigue zeigt sich für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um  $\geq 4$  Punkte zu Woche 24 in der Studie SELECT CHOICE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Upadacitinib + MTX und Abatacept + MTX.

#### *Anzahl druckschmerzhafter Gelenke*

Für den Endpunkt „druckschmerzhafter Gelenke“ zeigt sich zu Woche 24 auf Basis der Mittelwertdifferenzen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Upadacitinib + MTX und Abatacept + MTX.

#### *Anzahl geschwollener Gelenke*

Für die auf 28 Gelenken basierende Auswertung lässt sich zu Woche 24 auf Basis der Mittelwertdifferenzen kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil für Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX feststellen.

#### *Schmerz (VAS)*

In Studie SELECT COMPARE zeigt sich für die mittlere Veränderung zu Woche 26 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Upadacitinib + MTX und Abatacept + MTX.

#### *Patientenberichtete Einschätzung der Krankheitsaktivität (VAS)*

Für diesen Endpunkt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### *Morgensteifigkeit: Schwere [NRS] und Dauer*

Für die Schwere (NRS) der Morgensteifigkeit zeigt sich zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX. Das 95 %-KI der SMD in Form von Hedges' g liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von  $-0,2$  bis  $0,2$ , sodass sich nicht ableiten lässt, dass der Effekt klinisch relevant ist. Für die Dauer der Morgensteifigkeit lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen feststellen.

#### *Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

Für die mittlere Veränderung der EQ-5D VAS zeigt sich in der Studie SELECT CHOICE zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten 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 klinisch relevant ist.

## **Lebensqualität**

*Health Survey Short Form 36 (SF-36) (Verbesserung SF-36 um  $\geq 5$  Punkte)*

Weder für den körperlichen Summenscore, noch für den psychischen Summenscore des SF-36v2 zeigt sich in den Auswertungen zum Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um  $\geq 5$  Punkte in der Studie SELECT CHOICE ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Upadacitinib + MTX und Abatacept + MTX.

## **Nebenwirkungen**

*SUE, Abbruch wegen UE*

Für die Endpunkte SUE sowie Abbruch wegen UE zeigen sich zu Woche 24 jeweils keine statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile von Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX in der Studie SELECT CHOICE.

*Infektionen, Schwerwiegende Infektionen*

Für die patientenrelevanten Endpunkte Infektionen und schwerwiegende Infektionen ergibt sich in Studie SELECT CHOICE zu Woche 24 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Upadacitinib + MTX und Abatacept + MTX.

## **Gesamtbewertung / Fazit**

Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben, liegen für den Vergleich von Upadacitinib + MTX mit Abatacept + MTX Auswertungen einer Teilpopulation der direktvergleichenden Studie SELECT CHOICE zu Woche 24 vor.

Zusammenfassend zeigt sich in der Mortalität zu Woche 24 kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Kategorie Morbidität zeigt sich zu Woche 24 in der Remission (operationalisiert über SDAI  $\leq 3,3$ ) kein über alle vorgelegten Operationalisierungen konsistenter Vorteil für Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX. In dem Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität zeigt sich bei den Operationalisierungen über den CDAI und SDAI eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Krankheitsaktivität zu Studienbeginn“, die eine getrennte Betrachtung der Patientengruppen rechtfertigt. Da sich insbesondere für die Operationalisierung über den CDAI ein statistisch signifikanter Vorteil für Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX für Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (DAS28 [CRP]  $> 5,1$ ) zeigt, wird in dieser Patientengruppe ein Vorteil abgeleitet, während für Patienten ohne hohe Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (DAS28 [CRP]  $\leq 5,1$ ) in diesem Endpunkt insgesamt kein Vorteil abgeleitet wird. Für die Endpunkte Schwere der Morgensteifigkeit und Gesundheitszustand liegen Effekte zugunsten von Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX vor, deren klinische Relevanz jedoch nicht mit hinreichender Sicherheit beurteilbar ist. Dem stehen in den weiteren Morbiditätseindpunkten Fatigue, körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI), Anzahl druckschmerzhafter und geschwollener Gelenke, Schmerzen, patientenberichtete Krankheitsaktivität und für die Dauer der

Morgensteifigkeit jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Upadacitinib + MTX und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Abatacept + MTX gegenüber.

In der Kategorie der Lebensqualität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Upadacitinib + MTX und Abatacept + MTX.

In der Kategorie der Nebenwirkungen lassen sich für Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX insgesamt zu Woche 24 keine Vor- oder Nachteile ableiten.

In der Gesamtschau wird für die Ableitung des Zusatznutzens in der hier relevanten Teilpopulation die Effektmodifikation für das Merkmal Krankheitsaktivität zu Studienbeginn - definiert über den Schwellenwert des DAS28 (CRP) - herangezogen. Auf Basis der Studie SELECT CHOICE ergeben sich zu Woche 24 für Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (DAS28 [CRP] > 5,1) insgesamt ein Vorteil für die niedrige Krankheitsaktivität für Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX, denen keine Nachteile gegenüberstehen. Die positiven Effekte von Upadacitinib + MTX in der niedrigen Krankheitsaktivität gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden als bisher nicht erreichte, moderate Verbesserung des therapielevanten Nutzens bewertet. Trotz fehlender klinisch relevanter Vorteile in der Symptomatik sowie auf die Lebensqualität konnte insbesondere in der niedrigen Krankheitsaktivität ein Vorteil von Upadacitinib + MTX im Vergleich zu Abatacept + MTX nachgewiesen werden. Demgegenüber zeigen sich zu Woche 24 auf Basis der Studie SELECT CHOICE für Patienten ohne hohe Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (DAS28 [CRP] ≤ 5,1) insgesamt für Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX in allen Kategorien weder Vorteile, noch Nachteile.

Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung wird das Ausmaß des Zusatznutzen für Upadacitinib in Kombination mit MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Abatacept + MTX für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben, für Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (DAS28 [CRP] > 5,1) als gering eingestuft, während für Patienten ohne hohe Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (DAS28 [CRP] ≤ 5,1) der Zusatznutzen nicht belegt ist.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

##### *Patientenpopulation c2A (Patienten mit hoher Krankheitsaktivität (DAS28 [CRP] > 5,1))*

Mit der Studie SELECT CHOICE liegt für die Bewertung des Zusatznutzens eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie vor.

Das Verzerrungspotenzial wird endpunktübergreifend auf Studienebene als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene liegt für die Endpunkte Remission, niedrige Krankheitsaktivität wie auch für die Gesamtmortalität und Nebenwirkungen ein hohes Verzerrungspotential vor, während die Verzerrung für die weiteren Endpunkte als niedrig eingeschätzt wird. Das hohe Verzerrungspotential beruht für die Endpunkte Remission und niedrige Krankheitsaktivität auf den hohen Anteilen der aufgrund fehlender Werte als Non-Responder gewerteten Patienten. Trotz Sensitivitätsanalysen kann für die Endpunkte Remission und niedrige Krankheitsaktivität den vorhandenen Unsicherheiten für die Nutzenbewertung nicht in Gänze entgegengewirkt werden. Auch bei den Ergebnissen zur Gesamtmortalität und zu den Nebenwirkungen verbleiben aufgrund der unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiten zwischen den Therapiearmen ebenfalls Unsicherheiten zur Aussagesicherheit.

Die beschriebenen Unsicherheiten rechtfertigen in der Gesamtschau eine Herabstufung der Aussagesicherheit, so dass von einem Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ausgegangen wird.

*Patientenpopulation c2B (Patienten ohne hohe Krankheitsaktivität (DAS28 [CRP] ≤ 5,1))*

entfällt

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels Rinvoq® mit dem Wirkstoff Upadacitinib. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. RINVOQ kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden.“

Für die Nutzenbewertung wurden folgende Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren<sup>2</sup> vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprechen oder diese nicht vertragen haben
  - a1) Upadacitinib in Monotherapie
  - a2) Upadacitinib in Kombination mit MTX
- b) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist
  - b1) Upadacitinib in Monotherapie
  - b2) Upadacitinib in Kombination mit MTX
- c) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben
  - c1) Upadacitinib in Monotherapie
  - c2A) Upadacitinib in Kombination mit MTX; Patienten mit hoher Krankheitsaktivität [DAS28 CRP > 5,1]
  - c2B) Upadacitinib in Kombination mit MTX; Patienten ohne hohe Krankheitsaktivität [DAS28 CRP ≤ 5,1]

##### Patientengruppe a1)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens keine Daten vor. Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren<sup>2</sup> vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat



(MTX)) ansprechen oder diese nicht vertragen haben, ist der Zusatznutzen für Upadacitinib als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

#### Patientengruppe a2)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens keine Daten vor. Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren<sup>2</sup> vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprechen oder diese nicht vertragen haben, ist der Zusatznutzen für Upadacitinib in Kombination mit MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

#### Patientengruppe b1)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit) bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Upadacitinib als Monotherapie keine Daten vor. Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist, ist der Zusatznutzen für Upadacitinib als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

#### Patientengruppe b2)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit) bestimmt.

Für diese Patientengruppe liegen für den Vergleich von Upadacitinib + MTX mit Adalimumab+MTX die Ergebnisse direktvergleichenden Studie SELECT COMPARE zu Woche 26 vor.

Zusammenfassend zeigen sich anhand der vorgelegten Daten in der Kategorie Morbidität für die Remission, niedrige Krankheitsaktivität und Fatigue statistisch signifikante Vorteile für Upadacitinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX. Für den körperlichen Funktionsstatus (HAQ-DI) ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Upadacitinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX, der sich in der Sensitivitätsanalyse nicht bestätigt. Für die Morbiditätspunkte Anzahl druckschmerzhafter Gelenke, Schmerzen, patientenberichtete Krankheitsaktivität und Schwere der Morgensteifigkeit liegen jeweils statistisch signifikante Effekte zugunsten von Upadacitinib + MTX vor, deren klinische Relevanz jedoch nicht mit hinreichender Sicherheit beurteilbar ist. Für die Endpunkte Gesundheitszustand, Anzahl geschwollener Gelenke und Dauer der Morgensteifigkeit zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Upadacitinib + MTX und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab + MTX. In der Kategorie der Lebensqualität zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Upadacitinib + MTX im körperlichen Summenscore des SF-36v2, der sich in der Sensitivitätsanalyse nicht bestätigt, wohingegen sich im psychischen Summenscore des SF-36v2 für Upadacitinib + MTX zu Woche 26 weder ein Vor-, noch ein Nachteil gegenüber Adalimumab + MTX ergibt. In der Kategorie der Nebenwirkungen lassen sich für Upadacitinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX insgesamt zu Woche 26 keine Vor- oder Nachteile ableiten.

In der Gesamtschau liegen für Upadacitinib + MTX zu Woche 26 in der Morbidität sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36 körperlicher Summenscore) ausschließlich Vorteile vor, denen keine Nachteile in anderen Kategorien entgegenstehen. Folglich wird für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis, die erstmalig für eine bDMARD- bzw. tsDMARD-Therapie in Frage kommen, für Upadacitinib in Kombination mit MTX ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab + MTX abgeleitet.

#### Patientengruppe c1)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA der Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab 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 bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Upadacitinib als Monotherapie keine Daten vor. Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben, ist der Zusatznutzen für Upadacitinib als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

#### Patientengruppe c2A)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA der Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab 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 bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer zum Vergleich von Upadacitinib mit Abatacept, jeweils in Kombination mit MTX, die Ergebnisse einer Teilpopulation der direkt-vergleichenden Phase-III-Studie SELECT CHOICE vor.

Zusammenfassend zeigt sich in der Mortalität zu Woche 24 kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Kategorie Morbidität zeigen sich zu Woche 24 insgesamt für Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zu Studienbeginn [DAS28 CRP > 5,1] in dem Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität über alle Operationalisierungen hinweg, darunter insbesondere für die Operationalisierung über den CDAI statistisch signifikante Vorteile für Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX. Für die Endpunkte Schwere der Morgensteifigkeit und Gesundheitszustand liegen Effekte zugunsten von Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX vor, deren klinische Relevanz jedoch nicht mit hinreichender Sicherheit beurteilbar ist. In den weiteren Morbiditätsendpunkten Fatigue, körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI), Anzahl druckschmerzhafter und geschwollene Gelenke, Schmerzen, patientenberichtete Krankheitsaktivität und für die Dauer der Morgensteifigkeit zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Upadacitinib + MTX und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Abatacept + MTX. Aus dem statistisch signifikanten Unterschied von Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX im Endpunkt Remission operationalisiert über den SDAI  $\leq 3,3$  wird kein Vorteil abgeleitet, da sich dies nicht in anderen Operationalisierungen bestätigt. In den Kategorien der Lebensqualität und Nebenwirkungen zeigen sich zu Woche 24 jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Upadacitinib + MTX und Abatacept + MTX.

In der Gesamtschau ergeben sich in der hier relevanten Teilpopulation zu Woche 24 ausschließlich positive Effekte für Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX, denen

keine Nachteile gegenüberstehen. Folglich wird für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben, für Upadacitinib in Kombination mit MTX für Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (DAS28 [CRP] > 5,1) ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Abatacept + MTX abgeleitet.

### Patientengruppe c2B)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA der Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab 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 bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer zum Vergleich von Upadacitinib mit Abatacept, jeweils in Kombination mit MTX, die Ergebnisse einer Teilpopulation der direkt-vergleichenden Phase-III-Studie SELECT CHOICE vor.

Zusammenfassend zeigt sich in der Mortalität zu Woche 24 kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In dem Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität wird für Patienten ohne hohe Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (DAS28 [CRP] ≤ 5,1) insgesamt kein Vorteil abgeleitet. Für die Endpunkte Schwere der Morgensteifigkeit und Gesundheitszustand liegen Effekte zugunsten von Upadacitinib+MTX gegenüber Abatacept+MTX vor, deren klinische Relevanz jedoch nicht mit hinreichender Sicherheit beurteilbar ist. In den weiteren Morbiditätsendpunkten Fatigue, körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI), Anzahl druckschmerzhafter und geschwollener Gelenke, Schmerzen, patientenberichtete Krankheitsaktivität und für die Dauer der Morgensteifigkeit ergeben sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Upadacitinib+MTX und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Abatacept + MTX. Aus dem statistisch signifikanten Unterschied von Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX im Endpunkt Remission operationalisiert über den SDAI ≤ 3,3 wird kein Vorteil abgeleitet, da sich dies nicht in anderen Operationalisierungen bestätigt. In den Kategorien der Lebensqualität und Nebenwirkungen zeigen sich zu Woche 24 jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Upadacitinib + MTX und Abatacept + MTX.

In der Gesamtschau zeigen sich in der hier relevanten Teilpopulation zu Woche 24 für Patienten ohne hohe Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (DAS28 [CRP] ≤ 5,1) insgesamt für Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX in allen Kategorien weder Vorteile, noch Nachteile. Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben, ist der Zusatznutzen für Upadacitinib + MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Abatacept + MTX für Patienten ohne hohe Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (DAS28 [CRP] ≤ 5,1) nicht belegt.

## **2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Den Angaben werden Patientenzahlen zugrunde gelegt, die sich für Patientenpopulation a auf die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier unter Berücksichtigung aktuellerer Quellen zur Prävalenz stützen, während für die Patientenpopulationen b und c die

Patientenzahlen aus den vorangegangenen Beschlüssen des G-BA im Indikationsgebiet rheumatoide Arthritis aus dem Jahr 2017 bzw. 2018<sup>5</sup> berücksichtigt werden. Die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation liegt in einer plausiblen Größenordnung, auch wenn diese Angaben für die einzelnen Fragestellungen mit Unsicherheiten versehen sind.

### **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Rinvoq® (Wirkstoff: Upadacitinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 30. Juni 2020):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_de.pdf)

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und ein Patientenausweis zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für das medizinische Fachpersonal enthält Anweisungen zum Umgang mit den durch Upadacitinib bedingten möglichen Nebenwirkungen, insbesondere zu schweren und opportunistische Infektionen einschließlich TB sowie zu Herpes Zoster.

Die Therapie sollte durch einen in der Diagnose und Behandlung der rheumatoiden Arthritis erfahrenen Arzt begonnen werden.

Der Einsatz des Arzneimittels ist auch vor dem Hintergrund eines vergleichsweise neuen Wirkprinzips und der damit verbundenen noch bestehenden Unsicherheiten im Risikoprofil gegenüber etablierten Therapien sorgfältig abzuwägen.

### **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juni 2020).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

---

<sup>5</sup> Beschluss vom 21. September 2017 zu Baricitinib; Beschluss vom 19. Oktober 2017 bzw. vom 1. November 2018 zu Tofacitinib; Beschluss vom 15. Februar 2018 zu Sarilumab.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Upadacitinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
ggf. Methotrexat	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a				
Methotrexat	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Leflunomid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Sulfasalazin	kontinuierlich, 2-3 x täglich	365	1	365
Chloroquin-phosphat	kontinuierlich, 1 x täglich	322	1	322 <sup>6</sup>
Hydroxychloroquin-sulfat	kontinuierlich, 2 x täglich <sup>7</sup>	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b				
Methotrexat	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Adalimumab	kontinuierlich, alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Etanercept	kontinuierlich, alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Certolizumab pegol	kontinuierlich, alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Golimumab	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12,0

<sup>6</sup> Entsprechend der Fachinformation können kumulative Gesamtdosierungen von 1 g Chloroquin pro Kilogramm Körpergewicht oder 50 – 100 g Gesamtdosis zu einer Schädigung der Retina führen. Deshalb sollte eine kumulative Gesamtdosis von 50 g Chloroquin nicht überschritten werden. Daraus resultiert, dass bei einer täglichen Einnahme von 250 mg Chloroquinphosphat die kumulative Gesamtdosis von 50 g Chloroquin nach 322 Therapietagen erreicht wird und somit maximal 322 Behandlungstage pro Jahr in die Jahrestherapiekosten eingehen.

<sup>7</sup> Für Hydroxychloroquinsulfat sieht die Fachinformation zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis eine Erhaltungsdosis von einer Filmtablette 1-2mal täglich vor, was einer Dosierung von 200-400 mg/Tag entspricht; die Dosierung ist gewichtsabhängig anzupassen. Bei einem angesetzten Gewicht von 76,3 kg ergibt sich laut Fachinformationsempfehlung das Einnahmeschema von 2 Tabletten à 200 mg täglich. Die Anfangsdosis von 2-bis 3-mal täglich 400-600 mg wird für die Kostendarstellung nicht berücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Abatacept	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Tocilizumab	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Baricitinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Sarilumab	kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Tofacitinib	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
Infliximab <sup>8</sup>	kontinuierlich, alle 56 Tage	6,5	1	6,5
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c				
Methotrexat	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Adalimumab	kontinuierlich, alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Etanercept	kontinuierlich, alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Certolizumab pegol	kontinuierlich, alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Golimumab	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12,0
Abatacept	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Tocilizumab	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Rituximab	1 x an Tag 1 und an Tag 15 eines mindestens 182-Tage langen Zyklus <sup>9</sup>	2	1 - 2	2 - 4

<sup>8</sup> Infliximab kann als Erhaltungstherapie auch subkutan angewendet werden. Die Darstellung in der Kostenberechnung beschränkt sich auf die festbetragsregelte intravenöse Infusionstherapie.

<sup>9</sup> Die Notwendigkeit weiterer Behandlungszyklen sollte 24 Wochen nach dem vorherigen Zyklus beurteilt werden. Eine weitere Behandlung zu diesem Zeitpunkt sollte erfolgen, wenn noch eine Restkrankheitsaktivität vorhanden ist. Ansonsten sollte eine weitere Behandlung so lange hinausgezögert werden, bis die Krankheitsaktivität wieder ansteigt. Daraus ergeben sich maximal 2 Zyklen innerhalb eines Jahres.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Baricitinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Sarilumab	Kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Tofacitinib	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
Infliximab <sup>8</sup>	kontinuierlich, alle 56 Tage	6,5	1	6,5

#### Verbrauch:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern ein Festbetrag vorliegt, wird dieser der Kostenberechnung zugrunde gelegt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg)<sup>10</sup>.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Upadacitinib	15 mg	15 mg	1 x 15 mg	365	365 x 15 mg
ggf. Methotrexat	7,5 mg - 20 mg	7,5 mg - 20 mg	1 x 7,5 mg - 2 x 10 mg	52,1	52,1 x 7,5 mg - 104,2 x 10 mg

<sup>10</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulationen a1 + a2					
Methotrexat	7,5 mg - 20 mg	7,5 mg - 20 mg	1 x 7,5 mg - 2 x 10 mg	52,1	52,1 x 7,5 mg - 104,2 x 10 mg
Leflunomid	10 mg - 20 mg	10 mg - 20 mg	1 x 10 mg - 1 x 20 mg	365	365 x 10 mg - 365 x 20 mg
Sulfasalazin	1.000 mg - 1.500 mg	2.000 mg - 3.000 mg	4 x 500 mg - 6 x 500 mg	365	1.460 x 500 mg - 2.190 x 500 mg
Chloroquin-phosphat	250 mg	250 mg	1 x 250 mg	322	322 x 250 mg
Hydroxychloroquin-sulfat	200 mg	400 mg	2 x 200 mg	365	730 x 200 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulationen b1 + b2					
Monotherapien					
Adalimumab	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	26,1	26,1 x 40 mg
Etanercept	50 mg	50 mg	50 mg	26,1	26,1 x 50 mg
Certolizumab pegol	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
Tocilizumab	162 mg	162 mg	1 x 162 mg	52,1	52,1 x 162 mg
Baricitinib	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	365	365 x 4 mg
Sarilumab	200 mg	200 mg	200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
Tofacitinib	5 mg	10 mg	2 x 5 mg	365	730 x 5 mg
	oder 11 mg	11 mg	1 x 11 mg	365	365 x 11 mg
Kombinationstherapien mit Methotrexat					
Methotrexat	7,5 mg - 20 mg	7,5 mg - 20 mg	1 x 7,5 mg - 2 x 10 mg	52,1	52,1 x 7,5 mg - 104,2 x 10 mg
Adalimumab	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	26,1	26,1 x 40 mg
Etanercept	50 mg	50 mg	50 mg	26,1	26,1 x 50 mg



Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Certolizumab pegol	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
Golimumab	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	12	12 x 50 mg
Abatacept	125 mg	125 mg	1 x 125 mg	52,1	52,1 x 125 mg
Tocilizumab	162 mg	162 mg	1 x 162 mg	52,1	52,1 x 162 mg
Baricitinib	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	365	365 x 4 mg
Sarilumab	200 mg	200 mg	200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
Tofacitinib	5 mg	10 mg	2 x 5 mg	365	730 x 5 mg
	oder				
	11 mg	11 mg	1 x 11 mg	365	365 x 11 mg
Infliximab	3 mg/kg KG (231 mg) -	231 mg -	3 x 100 mg -	6,5	19,5 x 100 mg -
	7,5mg/kg KG (577,5 mg)	577,5 mg	6 x 100 mg		
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulationen c1 + c2					
Monotherapien					
Adalimumab	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	26,1	26,1 x 40 mg
Etanercept	50 mg	50 mg	50 mg	26,1	26,1 x 50 mg
Certolizumab pegol	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
Tocilizumab	162 mg	162 mg	1 x 162 mg	52,1	52,1 x 162 mg
Baricitinib	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	365	365 x 4 mg
Sarilumab	200 mg	200 mg	200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
Tofacitinib	5 mg	10 mg	2 x 5 mg	365	730 x 5 mg
	oder				
	11 mg	11 mg	1 x 11 mg	365	365 x 11 mg
Kombinationstherapien mit Methotrexat					
Methotrexat	7,5 mg - 20 mg	7,5 mg - 20 mg	1 x 7,5 mg - 2 x 10 mg	52,1	52,1 x 7,5 mg - 104,2 x 10 mg
Adalimumab	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	26,1	26,1 x 40 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Etanercept	50 mg	50 mg	50 mg	26,1	26,1 x 50 mg
Certolizumab pegol	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
Golimumab	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	12	12 x 50 mg
Abatacept	125 mg	125 mg	1 x 125 mg	52,1	52,1 x 125 mg
Tocilizumab	162 mg	162 mg	1 x 162 mg	52,1	52,1 x 162 mg
Baricitinib	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	365	365 x 4 mg
Sarilumab	200 mg	200 mg	200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
Tofacitinib	5 mg	10 mg	2 x 5 mg	365	730 x 5 mg
	oder				
	11 mg	11 mg	1 x 11 mg	365	365 x 11 mg
Rituximab	1.000 mg	1.000 mg	2 x 500 mg	2- 4	4-8 x 500 mg
Infliximab	3 mg/kg KG (231 mg) -	231 mg -	3 x 100 mg -	6,5	19,5 x 100 mg -
	7,5mg/kg KG (577,5 mg)	577,5 mg	6 x 100 mg		39 x 100 mg

## Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Upadacitinib	90 RET	4.088,49 €	1,77 €	230,22 €	3.856,50 €
Methotrexat 7,5 mg <sup>11</sup>	30 TAB	33,47 €	1,77 €	1,77 €	29,93 €
Methotrexat 10 mg <sup>11</sup>	30 TAB	41,35 €	1,77 €	2,40 €	37,18 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Abatacept 125 mg	12 PEN	4.559,56 €	1,77 €	257,12 €	4.300,67 €
Adalimumab 40 mg	6 ILO	2.804,69 €	1,77 €	156,90 €	2.646,02 €
Baricitinib 4 mg	98 FTA	4.078,46 €	1,77 €	229,65 €	3.847,04 €
Certolizumab pegol 200 mg	6 ILO	4.761,98 €	1,77 €	268,68 €	4.491,53 €
Chloroquinphosphat 250 mg <sup>11, 12</sup>	100 TAB	27,97 €	1,77 €	1,34 €	24,86 €
Etanercept 50 mg <sup>11</sup>	12 ILO	4.231,41 €	1,77 €	340,54 €	3.889,10 €
Golimumab 50 mg	3 ILO	5.483,76 €	1,77 €	309,90 €	5.172,09 €
Hydroxychloroquin 200 mg <sup>11</sup>	100 FTA	27,97 €	1,77 €	1,34 €	24,86 €
Infliximab 100 mg <sup>11</sup>	5 PIK	3.490,29 €	1,77 €	280,08 €	3.208,44 €
Leflunomid 10 mg <sup>11</sup>	100 FTA	179,90 €	1,77 €	13,36 €	164,77 €
Leflunomid 20 mg <sup>11</sup>	100 FTA	280,35 €	1,77 €	21,30 €	257,28 €
Methotrexat 7,5 mg <sup>11</sup>	30 TAB	33,47 €	1,77 €	1,77 €	29,93 €
Methotrexat 10 mg <sup>11</sup>	30 TAB	41,35 €	1,77 €	2,40 €	37,18 €
Rituximab 500 mg	1 IFK	1.777,06 €	1,77 €	98,21 €	1.677,08 €
Sarilumab 200 mg	6 ILO	4.216,13 €	1,77 €	237,51 €	3.976,85 €
Sulfasalazin 500 mg	400 TMR	98,58 €	1,77 €	6,92 €	89,89 €
Tocilizumab 162 mg	12 ILO	5.403,56 €	1,77 €	305,32 €	5.096,47 €
Tofacitinib 11 mg	91 RET	3.296,59 €	1,77 €	0,00 €	3.294,82 €
Tofacitinib 5mg	182 FTA	3.296,59 €	1,77 €	0,00 €	3.294,82 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung; PEN = Injektionslösung in einem Fertigpen; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates; RET = Retardtabletten; TAB = Tabletten; TMR = Tabletten magensaftresistent.					

Stand Lauer-Steuer: 15. Juni 2020

## Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels

<sup>11</sup> Festbetrag

<sup>12</sup> Chloroquin ist derzeit ausschließlich als Import-Arzneimittel auf dem deutschen Markt verfügbar.

und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Patientenpopulationen b und c (Abatacept, Adalimumab, Baricitinib, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab, Rituximab, Sarilumab, Tocilizumab, Tofacitinib) fallen regelhaft Kosten zur Untersuchung auf sowohl aktive als auch auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen an. Bei den dargestellten Kosten handelt es sich um einen Bluttest (Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG)) sowie um eine Thoraxröntgenaufnahme. Der Tuberkulin-Hauttest wird aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität wie auch der Möglichkeit einer „Sensibilisierung“ nicht abgebildet. Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von Upadacitinib ebenfalls erforderlich.

Zudem sind die Patienten auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die Behandlung mit Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Rituximab oder Tofacitinib eingeleitet wird. Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von Sarilumab und Tocilizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie hingegen nicht erforderlich, fallen jedoch bei der Anwendung von Upadacitinib als zu bewertendes Arzneimittel regelhaft an. Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich<sup>13</sup>. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. Ist HBs-Antigen positiv, ist eine aktive HBV-Infektion nachgewiesen.

Insgesamt besteht für die Patientenpopulationen b und c hinsichtlich von Untersuchungen auf Tuberkuloseinfektionen kein regelhafter Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sodass auf die Darstellung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Beschluss für Untersuchungen auf Tuberkuloseinfektionen verzichtet wird. Davon abweichend fallen für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die sich regelhaft zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden und folglich als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Beschluss berücksichtigt werden.

---

<sup>13</sup> „Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion AWMF-Register-Nr.: 021/011“ [http://www.dgvs.de/fileadmin/user\\_upload/Leitlinien/Hepatitis\\_B/Leitlinie\\_Hepatitis\\_B.pdf](http://www.dgvs.de/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Hepatitis_B/Leitlinie_Hepatitis_B.pdf)

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Upadacitinib				
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b und c				
Upadacitinib Abatacept Adalimumab Baricitinib Certolizumab Pegol Etanercept Golimumab Infliximab Rituximab Sarilumab Tocilizumab Tofacitinib	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	1	58,00 €	58,00 €
Upadacitinib Abatacept Adalimumab Baricitinib Certolizumab Pegol Etanercept Golimumab Infliximab Rituximab Sarilumab Tocilizumab Tofacitinib	Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1	16,04 €	16,04 €
Upadacitinib Abatacept Adalimumab Baricitinib Certolizumab Pegol Etanercept Golimumab Infliximab Rituximab Tofacitinib	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) <sup>14</sup>	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32823) <sup>15</sup>	1	89,50 €	89,50 €

#### Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

<sup>14</sup> Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv

<sup>15</sup> Abrechnung der GOP 32823 vor oder während der antiviralen Therapie mit Interferon und/oder Nukleinsäureanaloge möglich.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 11. Ergänzungsvereinbarung vom 1. März 2020 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

### **3. Bürokratiekosten**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. März 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 16. Januar 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Upadacitinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 16. Januar 2020 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Upadacitinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. April 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 4. Mai 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 25. Mai 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 8. Juni 2020 statt.

Am 17. Juni 2020 wurde dem G-BA vom IQWiG eine neue Version der Dossierbewertung des IQWiG übermittelt. Diese Version 1.1 vom 17. Juni 2020 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 29. April 2020. Das Bewertungsergebnis wurde durch die Änderungen in Version 1.1 im Vergleich zur Version 1.0 nicht beeinflusst.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. Juli 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Juli 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. März 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. Juni 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. Juni 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16. Juni 2020 30. Juni 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Juli 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Juli 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. Juli 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **5. Beschluss**

Vom 16. Juli 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Juli 2020 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 9. Juni 2020 (BAnz AT 17.08.2020 B3), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Upadacitinib wie folgt ergänzt:**



## Upadacitinib

Beschluss vom: 16. Juli 2020  
In Kraft getreten am: 16. Juli 2020  
BAnz AT 25.08.2020 B3

### Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 16. Dezember 2019):

RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. RINVOQ kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden.

### 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a1) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren<sup>1</sup> vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprechen oder diese nicht vertragen haben; Upadacitinib in Monotherapie

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie

#### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

a2) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren<sup>2</sup> vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprechen oder diese nicht vertragen haben; Upadacitinib in Kombination mit MTX

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie

#### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Upadacitinib+MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

---

<sup>1</sup> 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

b1) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist; Upadacitinib in Monotherapie

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit)

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

b2) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist; Upadacitinib in Kombination mit MTX

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit)

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Upadacitinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX:**

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

c1) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben; Upadacitinib in Monotherapie

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab 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.

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

c2A) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben; Upadacitinib in Kombination mit MTX; Patienten mit hoher Krankheitsaktivität [DAS28 CRP > 5,1]

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab 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.

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX:**

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

c2B) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben; Upadacitinib in Kombination mit MTX; Patienten ohne hohe Krankheitsaktivität [DAS28 CRP ≤ 5,1]

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab 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.

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept +MTX:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

**Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>2</sup>**

a1) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren<sup>2</sup> vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprechen oder diese nicht vertragen haben; Upadacitinib in Monotherapie

Keine Daten vorgelegt.

---

<sup>2</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-08), sofern nicht anders indiziert.

## Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Morbidität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Nebenwirkungen	∅	Keine Daten vorgelegt.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor n.b.: nicht bewertbar		

a2) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren<sup>2</sup> vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprechen oder diese nicht vertragen haben; Upadacitinib in Kombination mit MTX

Keine Daten vorgelegt.

## Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Morbidität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Nebenwirkungen	∅	Keine Daten vorgelegt.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor n.b.: nicht bewertbar		

b1) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist; Upadacitinib in Monotherapie

Keine Daten vorgelegt.

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Morbidität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Nebenwirkungen	∅	Keine Daten vorgelegt.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor n.b.: nicht bewertbar		

b2) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist; Upadacitinib in Kombination mit MTX

Studie SELECT COMPARE: Relevante Teilpopulation der RCT Upadacitinib + Methotrexat (MTX) vs. Adalimumab + MTX (Datenschnitt zu Woche 26)

### Mortalität

Studie SELECT COMPARE	Upadacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Upadacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamt- mortalität	650	0 (0)	327	2 (0,6)	– <sup>a</sup> ; 0,046 <sup>b</sup>

## Morbidität

Studie SELECT COMPARE	Upadacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Upadacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
klinische Remission					
CDAI $\leq$ 2,8					
RNRI <sup>c</sup>	651	150 (23,0)	327	45 (13,8)	1,67 [1,23; 2,27]; 0,001 <sup>d</sup>
SDAI $\leq$ 3,3					
RNRI <sup>c</sup>	651	158 (24,3)	327	45 (13,8)	1,75 [1,29; 2,38]; < 0,001 <sup>d</sup>
boolesche Definition					
RNRI <sup>c</sup>	651	117 (18,0)	327	32 (9,8)	1,84 [1,27; 2,65]; 0,001 <sup>d</sup>
niedrige Krankheitsaktivität					
CDAI $\leq$ 10					
RNRI <sup>c</sup>	651	343 (52,7)	327	125 (38,2)	1,38 [1,18; 1,61]; < 0,001 <sup>d</sup>
Sensitivitäts-analyse: NRI <sup>e</sup>	651	370 (56,8)	327	151 (46,2)	1,23 [1,08; 1,41]; 0,002 <sup>d</sup>
SDAI $\leq$ 11					
RNRI <sup>c</sup>	651	351 (53,9)	327	127 (38,8)	1,39 [1,19; 1,62]; < 0,001 <sup>d</sup>
Sensitivitäts-analyse: NRI <sup>e</sup>	651	378 (58,1)	327	156 (47,7)	1,22 [1,07; 1,39]; 0,003 <sup>d</sup>
DAS28 CRP $\leq$ 3,2					
RNRI <sup>c</sup>	651	356 (54,7)	327	126 (38,5)	1,42 [1,22; 1,66]; < 0,001 <sup>d</sup>
DAS28 ESR $\leq$ 3,2					
RNRI <sup>c</sup>	651	257 (39,5)	327	90 (27,5)	1,43 [1,17; 1,75]; < 0,001 <sup>d</sup>

Studie SELECT COMPARE	Upadacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Upadacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI; Verbesserung um $\geq 0,22$ Punkte) <sup>f</sup>					
RNRI <sup>c</sup>	651	398 (61,1)	327	173 (52,9)	1,15 [1,02; 1,30]; 0,021 <sup>d</sup>
Sensitivitätsanalyse: NRI <sup>e</sup>	651	480 (73,7)	327	234 (71,6)	1,03 [0,95; 1,12]; 0,492 <sup>d</sup>
Fatigue (FACIT-Fatigue; Verbesserung um $\geq 4$ Punkte) <sup>g</sup>					
RNRI <sup>c</sup>	651	367 (56,4)	327	151 (46,2)	1,22 [1,07; 1,40]; 0,004 <sup>d</sup>

Studie SELECT COMPARE	Upadacitinib + MTX			Adalimumab + MTX			Upadacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N <sup>h</sup>	Werte Studie n-beginn MW (SD)	Änderung Studien-ende MW (SE) <sup>i</sup>	N <sup>h</sup>	Werte Studie n-beginn MW (SD)	Änderung Studien-ende MW (SE) <sup>i</sup>	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>i</sup>
Anzahl druckschmerzhafter Gelenke <sup>j</sup>							
RLOCF <sup>k</sup>	604	15,1 (6,8)	-10,6 (0,4)	288	14,9 (6,9)	-9,0 (0,4)	-1,63 [-2,46; -0,81]; < 0,001
Sensitivitätsanalyse: LOCF <sup>l</sup>	650	15,0 (6,9)	-11,5 (0,3)	323	15,1 (7,0)	-10,8 (0,3)	-0,65 [-1,29; -0,01]; 0,046
Anzahl geschwollener Gelenke <sup>j</sup>							
RLOCF <sup>k</sup>	604	11,5 (5,6)	-8,4 (0,3)	288	11,5 (5,3)	-7,9 (0,4)	-0,48 [-1,13; 0,17]; 0,145
Schmerz (VAS) <sup>m</sup>							
RLOCF <sup>k</sup>	600	66,2 (20,8)	-36,8 (1,5)	287	66,6 (19,9)	-32,0 (1,8)	-4,88 [-8,28; -1,47]; 0,005 Hedges' g: -0,20 [-0,34; -0,06]

Studie SELECT COMPARE	Upadacitinib + MTX			Adalimumab + MTX			Upadacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N <sup>h</sup>	Werte Studie n-beginn MW (SD)	Änderung Studien-ende MW (SE) <sup>i</sup>	N <sup>h</sup>	Werte Studie n-beginn MW (SD)	Änderung Studien-ende MW (SE) <sup>i</sup>	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>i</sup>
Endpunkt Skala							
patientenberichtete Einschätzung der Krankheitsaktivität (VAS) <sup>m</sup>							
RLOCF <sup>k</sup>	600	64,7 (21,9)	-35,3 (1,6)	287	66,4 (20,8)	-29,5 (1,8)	-5,76 [-9,19; -2,33]; 0,001 Hedges' g: -0,24 [-0,38; -0,09]
Morgensteifigkeit <sup>m</sup>							
Schwere (NRS)							
RLOCF <sup>k</sup>	602	6,3 (2,3)	-3,8 (0,2)	284	6,3 (2,1)	-3,3 (0,2)	-0,48 [-0,81; -0,16]; 0,004 Hedges' g: -0,21 [-0,35; -0,07]
Dauer (min)							
RLOCF <sup>k</sup>	603	142,6 (185,8)	-100,5 (5,7)	285	149,2 (193,7)	-90,9 (6,8)	-9,57 [-22,16; 3,03]; 0,136
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) <sup>n</sup>							
RLOCF <sup>k</sup>	596	48,6 (23,2)	19,4 (1,4)	285	49,3 (22,1)	17,2 (1,7)	2,24 [-0,92; 5,39]; 0,165



## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie SELECT COMPARE	Upadacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Upadacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
SF-36v2° (Verbesserung um ≥ 5 Punkte)					
körperlicher Summenscore					
RNRI <sup>c</sup>	651	361 (55,5)	327	155 (47,4)	1,17 [1,02; 1,33]; 0,024 <sup>d</sup>
Sensitivitätsanalyse: NRI <sup>e</sup>	651	424 (65,1)	327	204 (62,4)	1,04 [0,94; 1,15]; 0,407 <sup>d</sup>
psychischer Summenscore					
RNRI <sup>c</sup>	651	262 (40,2)	327	110 (33,6)	1,19 [1,00; 1,43]; 0,052 <sup>d</sup>

## Nebenwirkungen

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

- a. KI nicht interpretierbar
  - b. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martin Andrés et al., 1994).
  - c. primäre Analyse; Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 26 und Patientinnen und Patienten mit Therapiewechsel vor Woche 26 werden als Non-Responder bewertet, Werte bei einem Therapiewechsel zu Woche 26 werden mit dem letzten Wert vor Behandlungswechsel ersetzt
  - d. Effektschätzung basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariable vorherige bDMARD-Behandlung (ja, nein) als Kovariablen
  - e. Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 26 werden als Non-Responder bewertet
  - f. Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um  $\geq 0,22$  Punkte
  - g. Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um  $\geq 4$  Punkte
  - h. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
  - i. Effektschätzung basierend auf einer Kovarianzanalyse mit Behandlung und Stratifizierungsvariable vorherige bDMARD-Behandlung (ja, nein) als feste Effekte sowie Wert zu Studienbeginn als Kovariable
  - j. basierend auf 28 Gelenken
  - k. primäre Analyse; fehlende Werte sowie Werte nach einem Therapiewechsel werden mit dem letzten beobachteten Wert ersetzt
  - l. fehlende Werte werden mit dem letzten beobachteten Wert ersetzt
  - m. Eine negative Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung, eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für Upadacitinib + MTX.
  - n. Eine positive Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung; eine positive Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für Upadacitinib + MTX.
  - o. Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um  $\geq 5$  Punkte; zu den Einzeldomänen (körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperlicher Schmerz, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion, psychisches Wohlbefinden) liegen ausschließlich Mittelwertdifferenzen vor (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2 der IQWiG Nutzenbewertung).
- bDMARD: biotechnologisch hergestelltes DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; CDAI: Clinical Disease Activity Index; DAS28: DAS basierend auf 28 Gelenken; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation carried forward; MD: Mittelwertdifferenz; MI: multiple Imputation; min: Minuten; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRI: Non-Responder Imputation; NRS: numerische Ratingskala; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SDAI: Simplified Disease Activity Index; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs: versus.

## Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	↑	Vorteil in der Remission, Vorteil in der niedrigen Krankheitsaktivität, Vorteil in der Fatigue, Vorteil im körperlichen Funktionsstatus.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteil in der Lebensqualität.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
<p>Erläuterungen:            ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit            ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit            ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit            ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit            ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied            ∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor.            n.b.: nicht bewertbar</p>		

c1) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben; Upadacitinib in Monotherapie

Keine Daten vorgelegt.

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Morbidität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Nebenwirkungen	∅	Keine Daten vorgelegt.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor. n.b.: nicht bewertbar		

c2) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben; Upadacitinib in Kombination mit MTX

RCT SELECT CHOICE: Upadacitinib + csDMARDs vs. Abatacept + csDMARDs, (Datenschnitt zu Woche 24), relevante Teilpopulation Upadacitinib + MTX vs. Abatacept + MTX

### Mortalität

Studie SELECT CHOICE	Upadacitinib + MTX		Abatacept+ MTX		Upadacitinib + MTX vs. Abatacept+ MTX
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamtmortalität	223	1 (0,4)	215	0 (0)	2,89 [0,12; 70,63]; 0,515 <sup>a</sup>

## Morbidität

Studie SELECT CHOICE  Endpunkt	Upadacitinib + MTX		Abatacept+ MTX		Upadacitinib + MTX vs. Abatacept+ MTX
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
klinische Remission					
CDAI ≤ 2,8	223	51 (22,9)	215	34 (15,8)	1,44 [0,97; 2,13]; 0,068 <sup>c, d</sup>
SDAI ≤ 3,3	223	52 (23,3)	215	31 (14,4)	1,62 [1,08; 2,42]; 0,020 <sup>c, d</sup>
boolesche Definition	223	38 (17,0)	215	25 (11,6)	1,46 [0,92; 2,34]; 0,111 <sup>c, d</sup>
niedrige Krankheitsaktivität					
CDAI ≤ 10 <sup>c</sup>					
Gesamt	223	137 (61,4)	215	115 (53,5)	1,15 [0,98; 1,36]; 0,081 <sup>b, c</sup>
keine hohe Krankheitsaktivität zu Studienbeginn [DAS28 CRP ≤ 5,1]	59	40 (67,8)	46	38 (82,6)	0,82 [0,66; 1,02] <sup>n</sup> ; 0,079
Hohe Krankheitsaktivität zu Studienbeginn [DAS28 CRP > 5,1]	164	97 (59,1)	168	77 (45,8)	1,29 [1,05; 1,59] <sup>n</sup> ; 0,016
Gesamt	Interaktion: 0,004 <sup>o</sup>				
SDAI ≤ 11 <sup>c</sup>					
Gesamt	223	140 (62,8)	215	115 (53,5)	1,18 [1,00; 1,38]; 0,045 <sup>b, c</sup>
keine hohe Krankheitsaktivität zu Studienbeginn [DAS28 CRP ≤ 5,1]	59	42 (71,2)	46	37 (80,4)	0,89 [0,71; 1,10] <sup>n</sup> ; 0,268
Hohe Krankheitsaktivität zu Studienbeginn [DAS28 CRP > 5,1]	164	98 (59,8)	168	77 (45,8)	1,30 [1,06; 1,60] <sup>n</sup> ; 0,012
Gesamt	Interaktion: 0,012 <sup>o</sup>				

Studie SELECT CHOICE	Upadacitinib + MTX		Abatacept+ MTX		Upadacitinib + MTX vs. Abatacept+ MTX
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
DAS28 CRP ≤ 3,2	223	148 (66,4)	215	106 (49,3)	1,35 [1,15; 1,59]; < 0,001 <sup>b, c</sup>
DAS28 ESR ≤ 3,2	223	110 (49,3)	215	79 (36,7)	1,34 [1,08; 1,67]; 0,008 <sup>b, c</sup>
Sonstiges					
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI; Verbesserung um ≥ 0,22 Punkte) <sup>d</sup>	223	171 (76,7)	215	149 (69,3)	1,11 [0,99; 1,24]; 0,086 <sup>b, c</sup>
Fatigue (FACIT-Fatigue; Verbesserung um ≥ 4 Punkte) <sup>e</sup>	223	160 (71,7)	215	141 (65,6)	1,10 [0,97; 1,25]; 0,147 <sup>b, c</sup>

Studie SELECT CHOICE	Upadacitinib + MTX			Abatacept+ MTX			Upadacitinib + MTX vs. Abatacept+ MTX
	N <sup>f</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Ände- rung Studie nende MW (SE) <sup>g</sup>	N <sup>f</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Ände- rung Studie nende MW (SE) <sup>g</sup>	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>g</sup>
Anzahl druck- schmerzhafter Gelenke <sup>h</sup>	221	14,5 (6,3)	-11,7 (0,4)	212	15,7 (6,7)	-11,2 (0,4)	-0,45 [-1,29; 0,40]; 0,299 <sup>i</sup>
Anzahl geschwollener Gelenke <sup>h</sup>	221	10,4 (4,7)	-8,5 (0,3)	212	11,4 (5,1)	-8,6 (0,3)	0,09 [-0,53; 0,71]; 0,780 <sup>i</sup>
Schmerz (VAS) <sup>j</sup>	221	68,4 (20,2)	-40,3 (1,9)	212	71,1 (18,4)	-36,0 (1,9)	-4,31 [-8,75; 0,13]; 0,057 <sup>k</sup>
Patienten- berichtete Einschätzung der Krankheitsaktivität (VAS) <sup>j</sup>	223	66,7 (19,9)	-37,8 (1,9)	215	69,7 (20,0)	-35,6 (1,9)	-2,24 [-6,71; 2,22]; 0,321 <sup>k</sup>

Studie SELECT CHOICE	Upadacitinib + MTX			Abatacept+ MTX			Upadacitinib + MTX vs. Abatacept+ MTX
	N <sup>f</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Ände- rung Studie nende MW (SE) <sup>g</sup>	N <sup>f</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Ände- rung Studie nende MW (SE) <sup>g</sup>	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>g</sup>
Gesundheits- zustand (EQ-5D VAS) <sup>i</sup>	223	43,7 (22,1)	29,5 (1,5)	215	45,1 (22,8)	25,4 (1,6)	4,10 [0,43; 7,77]; 0,027 <sup>k</sup> Hedges' g: 0,21 [0,02; 0,40]
Morgensteifigkeit <sup>i</sup>							
Schwere (NRS)	223	6,4 (2,3)	-3,9 (0,2)	215	6,4 (2,3)	-3,4 (0,2)	-0,56 [-0,98; -0,13]; 0,010 <sup>k</sup> Hedges' g: -0,25 [-0,43; -0,06]
Dauer (min)	223	170,3 (242,3)	-94,2 (19,9)	215	209,7 (318,5)	-58,2 (21,1)	-36,09 [-83,86; 11,69]; 0,136 <sup>k</sup>

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie SELECT CHOICE	Upadacitinib + MTX		Abatacept+ MTX		Upadacitinib + MTX vs. Abatacept+ MTX
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
SF-36v2 <sup>m</sup> (Verbesserung um ≥ 5 Punkte)					
körperlicher Summenscore	223	151 (67,7)	215	138 (64,2)	1,05 [0,92; 1,21]; 0,435 <sup>b, c</sup>
psychischer Summenscore	223	107 (48,0)	215	104 (48,4)	0,99 [0,82; 1,21]; 0,938 <sup>b, c</sup>

### Nebenwirkungen

Studie SELECT CHOICE	Upadacitinib + MTX		Abatacept+ MTX		Upadacitinib + MTX vs. Abatacept+ MTX
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
UEs (ergänzend dargestellt)	223	148 (66,4)	215	122 (56,7)	–

Studie SELECT CHOICE	Upadacitinib + MTX		Abatacept+ MTX		Upadacitinib + MTX vs. Abatacept+ MTX
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
SUEs	223	5 (2,2)	215	1 (0,5)	4,82 [0,57; 40,93]; 0,149 <sup>a</sup>
Abbruch wegen UEs	223	9 (4,0)	215	5 (2,3)	1,74 [0,59; 5,10]; 0,316 <sup>a</sup>
Infektionen (SOC, UE)	223	88 (39,5)	215	67 (31,2)	1,27 [0,98; 1,64]; 0,071 <sup>a</sup>
schwerwiegende Infektionen (SOC, SUE)	223	2 (0,9)	215	0 (0)	4,82 [0,23; 99,85]; 0,309 <sup>a</sup>

Studie SELECT CHOICE	Upadacitinib + MTX		Abatacept+ MTX		Upadacitinib + MTX vs. Abatacept+ MTX
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
<p>a. Effektschätzung basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung als Kovariablen</p> <p>b. Effektschätzung basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariable vorherige bDMARD-Behandlung (1 oder 2 bDMARD-Therapien mit demselben Wirkmechanismus vs. andere) als Kovariablen</p> <p>c. Ersetzungsstrategie NRI: Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten werden als Non-Responder bewertet</p> <p>d. Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um <math>\geq 0,22</math> Punkte</p> <p>e. Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um <math>\geq 4</math> Punkte</p> <p>f. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>g. Effektschätzung basierend auf einer Kovarianzanalyse mit Behandlung und Stratifizierungsvariable vorherige bDMARD-Behandlung (1 oder 2 bDMARD-Therapien mit demselben Wirkmechanismus; andere) als feste Effekte sowie Wert zu Studienbeginn als Kovariable</p> <p>h. basierend auf 28 Gelenken</p> <p>i. Ersetzung von fehlenden Werten mittels LOCF</p> <p>j. Eine negative Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung, eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für Upadacitinib + MTX.</p> <p>k. Ersetzung von fehlenden Werten mittels MI</p> <p>l. Eine positive Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung; eine positive Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für Upadacitinib + MTX.</p> <p>m. Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um <math>\geq 5</math> Punkte; zu den Einzeldomänen (körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperlicher Schmerz, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion, psychisches Wohlbefinden) liegen ausschließlich Mittelwertdifferenzen vor (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2 der IQWiG-Nutzenbewertung).</p> <p>n. Effektschätzung basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariable vorherige bDMARD-Behandlung (1 oder 2 bDMARD-Therapien mit demselben Wirkmechanismus vs. andere) als Kovariablen</p> <p>o. p-Wert für den Interaktionsterm aus einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung, Subgruppe und Behandlung x Subgruppe als Kovariaten</p> <p>bDMARD: biotechnologisch hergestelltes DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; CDAI: Clinical Disease Activity Index; DAS28: DAS basierend auf 28 Gelenken; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation carried forward; MD: Mittelwertdifferenz; MI: multiple Imputation; min: Minuten; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRI: Non-Responder Imputation; NRS: numerische Ratingskala; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SDAI: Simplified Disease Activity Index; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs: versus.</p>					



**Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte für c2A (Patienten mit hoher Krankheitsaktivität [DAS28 CRP > 5,1])**

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	↑	Vorteil in der niedrigen Krankheitsaktivität.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
<p>Erläuterungen:            ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit            ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit            ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit            ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit            ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied            ∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor.            n.b.: nicht bewertbar</p>		

**Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte für c2B (Patienten ohne hohe Krankheitsaktivität [DAS28 CRP ≤ 5,1])**

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
<p>Erläuterungen:            ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit            ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit            ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit            ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit            ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied            ∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor.            n.b.: nicht bewertbar</p>		

## 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

a) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren<sup>2</sup> vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprachen oder diese nicht vertragen haben (a1+a2)

ca. 12.130 – 33.720 Patienten

b) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist (b1+b2)

ca. 58.980 – 127.630 Patienten

c) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben (c1+c2)

ca. 16.600 – 26.860 Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Rinvoq® (Wirkstoff: Upadacitinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 30. Juni 2020):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_de.pdf)

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und ein Patientenausweis zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für das medizinische Fachpersonal enthält Anweisungen zum Umgang mit den durch Upadacitinib bedingten möglichen Nebenwirkungen, insbesondere zu schweren und opportunistische Infektionen einschließlich TB sowie zu Herpes Zoster.

Die Therapie sollte durch einen in der Diagnose und Behandlung der rheumatoiden Arthritis erfahrenen Arzt begonnen werden.

Der Einsatz des Arzneimittels ist auch vor dem Hintergrund eines vergleichsweise neuen Wirkprinzips und der damit verbundenen noch bestehenden Unsicherheiten im Risikoprofil gegenüber etablierten Therapien sorgfältig abzuwägen.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

a1) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren<sup>2</sup> vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprechen oder diese nicht vertragen haben; Upadacitinib in Monotherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Upadacitinib	15.640,25 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,44 €
Gesamt	15.820,69 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a1	
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
Leflunomid	601,41 € – 939,07 €
Sulfasalazin	328,10 € – 492,15 €
Chloroquinphosphat	99,44 €
Hydroxychloroquinsulfat	181,49 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2020)

a2) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren<sup>2</sup> vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprechen oder diese nicht vertragen haben; Upadacitinib in Kombination mit MTX

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Upadacitinib	15.640,25 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,44 €
Gesamt	15.872,67 € - 15.949,83 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a2	
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
Leflunomid	601,41 € – 939,07 €
Sulfasalazin	328,10 € – 492,15 €
Chloroquinphosphat	99,44 €
Hydroxychloroquinsulfat	181,49 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2020)

b1) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist; Upadacitinib in Monotherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Upadacitinib Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	15.640,25 € 106,40 € 15.746,65 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b1	
Abatacept Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	18.672,08 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 18.830,46 € – 18.907,62 €
Adalimumab zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	11.510,19 € 106,40 € 11.616,59 €
Adalimumab Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	11.510,19 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 11.668,57 € – 11.745,73 €
Baricitinib zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	14.328,26 € 106,40 € 14.434,66 €
Baricitinib Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	14.328,26 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 14.486,64 € – 14.563,80 €
Certolizumab Pegol zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	19.538,16 € 106,40 € 19.644,56 €
Certolizumab Pegol Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	19.538,16 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 19.696,54 € – 19.773,70 €
Etanercept zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	8.458,79 € 106,40 € 8.565,19 €
Etanercept Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	8.458,79 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 8.617,17 € – 8.694,33 €
Golimumab Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	20.688,36 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 20.846,74 € – 20.923,90 €
Infliximab	12.512,92 € - 25.025,83 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	51,98 € – 129,14 € 106,40 € 12.671,30 € - 25.261,37 €
Sarilumab	17.299,30 €
Sarilumab Methotrexat Gesamt	17.299,30 € 51,98 € – 129,14 € 17.351,28 € – 17.428,44 €
Tocilizumab	22.127,17 €
Tocilizumab Methotrexat Gesamt	22.127,17 € 51,98 € – 129,14 € 22.179,15 € – 22.256,31 €
Tofacitinib zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	13.215,49 € 106,40 € 13.321,89 €
Tofacitinib Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	13.215,49 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 13.373,87 € – 13.451,03 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2020)

b2) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist; Upadacitinib in Kombination mit MTX

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Upadacitinib Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	15.640,25 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 15.798,63 € - 15.875,79 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b2	
Abatacept Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	18.672,08 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 18.830,46 € – 18.907,62 €
Adalimumab zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	11.510,19 € 106,40 € 11.616,59 €
Adalimumab Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	11.510,19 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 11.668,57 € – 11.745,73 €
Baricitinib zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	14.328,26 € 106,40 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Gesamt	14.434,66 €
Baricitinib Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	14.328,26 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 14.486,64 € – 14.563,80 €
Certolizumab Pegol zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	19.538,16 € 106,40 € 19.644,56 €
Certolizumab Pegol Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	19.538,16 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 19.696,54 € – 19.773,70 €
Etanercept zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	8.458,79 € 106,40 € 8.565,19 €
Etanercept Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	8.458,79 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 8.617,17 € – 8.694,33 €
Golimumab Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	20.688,36 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 20.846,74 € – 20.923,90 €
Infliximab Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	12.512,92 € - 25.025,83 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 12.671,30 € - 25.261,37 €
Sarilumab	17.299,30 €
Sarilumab Methotrexat Gesamt	17.299,30 € 51,98 € – 129,14 € 17.351,28 € – 17.428,44 €
Tocilizumab	22.127,17 €
Tocilizumab Methotrexat Gesamt	22.127,17 € 51,98 € – 129,14 € 22.179,15 € – 22.256,31 €
Tofacitinib zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	13.215,49 € 106,40 € 13.321,89 €
Tofacitinib Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	13.215,49 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 13.373,87 € – 13.451,03 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2020)

c1) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben; Upadacitinib als Monotherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Upadacitinib	15.640,25 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	15.746,65 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c1	
Abatacept	18.672,08 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	18.830,46 € – 18.907,62 €
Adalimumab	11.510,19 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	11.616,59 €
Adalimumab	11.510,19 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	11.668,57 € – 11.745,73 €
Baricitinib	14.328,26 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	14.434,66 €
Baricitinib	14.328,26 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	14.486,64 € – 14.563,80 €
Certolizumab Pegol	19.538,16 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	19.644,56 €
Certolizumab Pegol	19.538,16 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	19.696,54 € – 19.773,70 €
Etanercept	8.458,79 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	8.565,19 €
Etanercept	8.458,79 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	8.617,17 € – 8.694,33 €
Golimumab	20.688,36 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	20.846,74 € – 20.923,90 €
Infliximab	12.512,92 € - 25.025,83 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	51,98 € – 129,14 € 106,40 € 12.671,30 € - 25.261,37 €
Sarilumab	17.299,30 €
Sarilumab Methotrexat Gesamt	17.299,30 € 51,98 € – 129,14 € 17.351,28 € – 17.428,44 €
Tocilizumab	22.127,17 €
Tocilizumab Methotrexat Gesamt	22.127,17 € 51,98 € – 129,14 € 22.179,15 € – 22.256,31 €
Tofacitinib zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	13.215,49 € 106,40 € 13.321,89 €
Tofacitinib Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	13.215,49 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 13.373,87 € – 13.451,03 €
Rituximab Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	6.708,32 € - 13.416,64 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 6.866,70 € – 13.652,18 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2020)

c2) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben; Upadacitinib in Kombination mit MTX (c2A und c2B)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Upadacitinib Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	15.640,25 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 15.798,63 € - 15.875,79 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c2 (c2A und c2B)	
Abatacept Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	18.672,08 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 18.830,46 € – 18.907,62 €
Adalimumab zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	11.510,19 € 106,40 € 11.616,59 €
Adalimumab Methotrexat	11.510,19 € 51,98 € – 129,14 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	106,40 € 11.668,57 € – 11.745,73 €
Baricitinib zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	14.328,26 € 106,40 € 14.434,66 €
Baricitinib Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	14.328,26 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 14.486,64 € – 14.563,80 €
Certolizumab Pegol zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	19.538,16 € 106,40 € 19.644,56 €
Certolizumab Pegol Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	19.538,16 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 19.696,54 € – 19.773,70 €
Etanercept zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	8.458,79 € 106,40 € 8.565,19 €
Etanercept Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	8.458,79 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 8.617,17 € – 8.694,33 €
Golimumab Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	20.688,36 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 20.846,74 € – 20.923,90 €
Infliximab Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	12.512,92 € – 25.025,83 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 12.671,30 € – 25.261,37 €
Sarilumab	17.299,30 €
Sarilumab Methotrexat Gesamt	17.299,30 € 51,98 € – 129,14 € 17.351,28 € – 17.428,44 €
Tocilizumab	22.127,17 €
Tocilizumab Methotrexat Gesamt	22.127,17 € 51,98 € – 129,14 € 22.179,15 € – 22.256,31 €
Tofacitinib zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	13.215,49 € 106,40 € 13.321,89 €
Tofacitinib Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	13.215,49 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 13.373,87 € – 13.451,03 €
Rituximab	6.708,32 € – 13.416,64 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	6.866,70 € – 13.652,18 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2020)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
entfällt				
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b				
Infliximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	6,5	461,50 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c				
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	2 - 4	142 - 284,00 €
Infliximab			6,5	461,50 €

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 16. Juli 2020 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 16. Juli 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Anhang**

### **6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



## Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Upadacitinib (Rheumatoide Arthritis)**

Vom 16. Juli 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Juli 2020 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 9. Juni 2020 (BANz AT 17.08.2020 B3), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Upadacitinib wie folgt ergänzt:

**Upadacitinib**

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 16. Dezember 2019):

RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. RINVOQ kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a1) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren<sup>1</sup> vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprechen oder diese nicht vertragen haben; Upadacitinib in Monotherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

- a2) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren<sup>1</sup> vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprechen oder diese nicht vertragen haben; Upadacitinib in Kombination mit MTX

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Upadacitinib+MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

- b1) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist; Upadacitinib in Monotherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination

<sup>1</sup> 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



mit MTX; gegebenenfalls als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

- b2) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist; Upadacitinib in Kombination mit MTX

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination mit MTX; gegebenenfalls als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Upadacitinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX:  
Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

- c1) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben; Upadacitinib in Monotherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination mit MTX; gegebenenfalls 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.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

- c2A) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben; Upadacitinib in Kombination mit MTX; Patienten mit hoher Krankheitsaktivität [DAS28 CRP > 5,1]

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination mit MTX; gegebenenfalls 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.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX:  
Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

- c2B) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben; Upadacitinib in Kombination mit MTX; Patienten ohne hohe Krankheitsaktivität [DAS28 CRP ≤ 5,1]

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination mit MTX; gegebenenfalls 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.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX:  
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>2</sup>

- a1) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren<sup>1</sup> vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprechen oder diese nicht vertragen haben; Upadacitinib in Monotherapie

<sup>2</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-08), sofern nicht anders indiziert.





Keine Daten vorgelegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Morbidität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Nebenwirkungen	∅	Keine Daten vorgelegt.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit  
 ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit  
 †↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
 †↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
 ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied  
 ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor.  
 n. b.: nicht bewertbar

- a2) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren<sup>1</sup> vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprechen oder diese nicht vertragen haben; Upadacitinib in Kombination mit MTX

Keine Daten vorgelegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Morbidität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Nebenwirkungen	∅	Keine Daten vorgelegt.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit  
 ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit  
 †↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
 †↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
 ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied  
 ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor.  
 n. b.: nicht bewertbar

- b1) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist; Upadacitinib in Monotherapie

Keine Daten vorgelegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Morbidität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Nebenwirkungen	∅	Keine Daten vorgelegt.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit  
 ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit  
 †↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
 †↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
 ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied  
 ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor.  
 n. b.: nicht bewertbar



b2) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist; Upadacitinib in Kombination mit MTX

Studie SELECT COMPARE: Relevante Teilpopulation der RCT Upadacitinib + Methotrexat (MTX) vs. Adalimumab + MTX (Datenschnitt zu Woche 26)

**Mortalität**

Studie SELECT COMPARE Endpunkt	Upadacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Upadacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamtmortalität	650	0 (0)	327	2 (0,6)	- <sup>a</sup> ; 0,046 <sup>b</sup>

**Morbidität**

Studie SELECT COMPARE Endpunkt	Upadacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Upadacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	

**klinische Remission**

CDAI ≤ 2,8					
RNRI <sup>c</sup>	651	150 (23,0)	327	45 (13,8)	1,67 [1,23; 2,27]; 0,001 <sup>d</sup>

SDAI ≤ 3,3					
RNRI <sup>c</sup>	651	158 (24,3)	327	45 (13,8)	1,75 [1,29; 2,38]; < 0,001 <sup>d</sup>

boolesche Definition					
RNRI <sup>c</sup>	651	117 (18,0)	327	32 (9,8)	1,84 [1,27; 2,65]; 0,001 <sup>d</sup>

**niedrige Krankheitsaktivität**

CDAI ≤ 10					
RNRI <sup>c</sup>	651	343 (52,7)	327	125 (38,2)	1,38 [1,18; 1,61]; < 0,001 <sup>d</sup>
Sensitivitätsanalyse: NRI <sup>e</sup>	651	370 (56,8)	327	151 (46,2)	1,23 [1,08; 1,41]; 0,002 <sup>d</sup>

SDAI ≤ 11					
RNRI <sup>c</sup>	651	351 (53,9)	327	127 (38,8)	1,39 [1,19; 1,62]; < 0,001 <sup>d</sup>
Sensitivitätsanalyse: NRI <sup>e</sup>	651	378 (58,1)	327	156 (47,7)	1,22 [1,07; 1,39]; 0,003 <sup>d</sup>

DAS28 CRP ≤ 3,2					
RNRI <sup>c</sup>	651	356 (54,7)	327	126 (38,5)	1,42 [1,22; 1,66]; < 0,001 <sup>d</sup>

DAS28 ESR ≤ 3,2					
RNRI <sup>c</sup>	651	257 (39,5)	327	90 (27,5)	1,43 [1,17; 1,75]; < 0,001 <sup>d</sup>

körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI; Verbesserung um ≥ 0,22 Punkte) <sup>f</sup>					
RNRI <sup>c</sup>	651	398 (61,1)	327	173 (52,9)	1,15 [1,02; 1,30]; 0,021 <sup>d</sup>
Sensitivitätsanalyse: NRI <sup>e</sup>	651	480 (73,7)	327	234 (71,6)	1,03 [0,95; 1,12]; 0,492 <sup>d</sup>

Fatigue (FACIT-Fatigue; Verbesserung um ≥ 4 Punkte) <sup>g</sup>					
RNRI <sup>c</sup>	651	367 (56,4)	327	151 (46,2)	1,22 [1,07; 1,40]; 0,004 <sup>d</sup>



Studie SELECT COMPARE Endpunkt Skala	Upadacitinib + MTX			Adalimumab + MTX			Upadacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N <sup>a</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SE) <sup>i</sup>	N <sup>a</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SE) <sup>i</sup>	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>t</sup>
<b>Anzahl druckschmerzhafter Gelenke<sup>j</sup></b>							
RLOCF <sup>k</sup>	604	15,1 (6,8)	-10,6 (0,4)	288	14,9 (6,9)	-9,0 (0,4)	-1,63 [-2,46; -0,81]; < 0,001
Sensitivitätsanalyse: LOCF <sup>l</sup>	650	15,0 (6,9)	-11,5 (0,3)	323	15,1 (7,0)	-10,8 (0,3)	-0,65 [-1,29; -0,01]; 0,046
<b>Anzahl geschwollener Gelenke<sup>j</sup></b>							
RLOCF <sup>k</sup>	604	11,5 (5,6)	-8,4 (0,3)	288	11,5 (5,3)	-7,9 (0,4)	-0,48 [-1,13; 0,17]; 0,145
<b>Schmerz (VAS)<sup>m</sup></b>							
RLOCF <sup>k</sup>	600	66,2 (20,8)	-36,8 (1,5)	287	66,6 (19,9)	-32,0 (1,8)	-4,88 [-8,28; -1,47]; 0,005 Hedges'g: -0,20 [-0,34; -0,06]
<b>patientenberichtete Einschätzung der Krankheitsaktivität (VAS)<sup>m</sup></b>							
RLOCF <sup>k</sup>	600	64,7 (21,9)	-35,3 (1,6)	287	66,4 (20,8)	-29,5 (1,8)	-5,76 [-9,19; -2,33]; 0,001 Hedges'g: -0,24 [-0,38; -0,09]
<b>Morgensteifigkeit<sup>n</sup></b>							
<b>Schwere (NRS)</b>							
RLOCF <sup>k</sup>	602	6,3 (2,3)	-3,8 (0,2)	284	6,3 (2,1)	-3,3 (0,2)	-0,48 [-0,81; -0,16]; 0,004 Hedges'g: -0,21 [-0,35; -0,07]
<b>Dauer (min)</b>							
RLOCF <sup>k</sup>	603	142,6 (185,8)	-100,5 (5,7)	285	149,2 (193,7)	-90,9 (6,8)	-9,57 [-22,16; 3,03]; 0,136
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)<sup>n</sup></b>							
RLOCF <sup>k</sup>	596	48,6 (23,2)	19,4 (1,4)	285	49,3 (22,1)	17,2 (1,7)	2,24 [-0,92; 5,39]; 0,165
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
Studie SELECT COMPARE Endpunkt	Upadacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Upadacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert		
<b>SF-36v2<sup>o</sup> (Verbesserung um ≥ 5 Punkte)</b>							
<b>körperlicher Summenscore</b>							
RNRI <sup>c</sup>	651	361 (55,5)	327	155 (47,4)	1,17 [1,02; 1,33]; 0,024 <sup>d</sup>		
Sensitivitätsanalyse: NRI <sup>e</sup>	651	424 (65,1)	327	204 (62,4)	1,04 [0,94; 1,15]; 0,407 <sup>d</sup>		
<b>psychischer Summenscore</b>							
RNRI <sup>c</sup>	651	262 (40,2)	327	110 (33,6)	1,19 [1,00; 1,43]; 0,052 <sup>d</sup>		





## Nebenwirkungen

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

a: KI nicht interpretierbar

b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martin Andrés et al., 1994).

c: primäre Analyse; Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 26 und Patientinnen und Patienten mit Therapiewechsel vor Woche 26 werden als Non-Responder bewertet, Werte bei einem Therapiewechsel zu Woche 26 werden mit dem letzten Wert vor Behandlungswechsel ersetzt

d: Effektschätzung basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariable vorherige bDMARD-Behandlung (ja, nein) als Kovariablen

e: Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 26 werden als Non-Responder bewertet

f: Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um  $\geq 0,22$  Punkte

g: Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um  $\geq 4$  Punkte

h: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.

i: Effektschätzung basierend auf einer Kovarianzanalyse mit Behandlung und Stratifizierungsvariable vorherige bDMARD-Behandlung (ja, nein) als feste Effekte sowie Wert zu Studienbeginn als Kovariable

j: basierend auf 28 Gelenken

k: primäre Analyse; fehlende Werte sowie Werte nach einem Therapiewechsel werden mit dem letzten beobachteten Wert ersetzt

l: fehlende Werte werden mit dem letzten beobachteten Wert ersetzt

m: Eine negative Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung, eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für Upadacitinib + MTX.

n: Eine positive Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung; eine positive Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für Upadacitinib + MTX.

o: Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um  $\geq 5$  Punkte; zu den Einzeldomänen (körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperlicher Schmerz, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion, psychisches Wohlbefinden) liegen ausschließlich Mittelwertdifferenzen vor (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2 der IQWiG Nutzenbewertung).

bDMARD: biotechnologisch hergestelltes DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; CDAI: Clinical Disease Activity Index; DAS28: DAS basierend auf 28 Gelenken; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation carried forward; MD: Mittelwertdifferenz; MI: multiple Imputation; min: Minuten; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRI: Non-Responder Imputation; NRS: numerische Ratingskala; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SDAI: Simplified Disease Activity Index; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs: versus.

## Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	↑	Vorteil in der Remission, Vorteil in der niedrigen Krankheitsaktivität, Vorteil in der Fatigue, Vorteil im körperlichen Funktionsstatus.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteil in der Lebensqualität.



Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit  
 ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit  
 ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
 ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
 ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied  
 ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor.  
 n. b.: nicht bewertbar

- c1) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben; Upadacitinib in Monotherapie

Keine Daten vorgelegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Morbidität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Nebenwirkungen	∅	Keine Daten vorgelegt.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit  
 ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit  
 ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
 ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
 ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied  
 ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor.  
 n. b.: nicht bewertbar

- c2) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben; Upadacitinib in Kombination mit MTX

RCT SELECT CHOICE: Upadacitinib + csDMARDs vs. Abatacept + csDMARDs, (Datenschnitt zu Woche 24), relevante Teilpopulation Upadacitinib + MTX vs. Abatacept + MTX

Mortalität

Studie SELECT CHOICE Endpunkt	Upadacitinib + MTX		Abatacept + MTX		Upadacitinib + MTX vs. Abatacept + MTX
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Gesamtmortalität	223	1 (0,4)	215	0 (0)	2,89 [0,12; 70,63]; 0,515 <sup>a</sup>

Morbidität

Studie SELECT CHOICE Endpunkt	Upadacitinib + MTX		Abatacept + MTX		Upadacitinib + MTX vs. Abatacept + MTX
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert

klinische Remission

CDAI ≤ 2,8	223	51 (22,9)	215	34 (15,8)	1,44 [0,97; 2,13]; 0,068 <sup>c, d</sup>
SDAI ≤ 3,3	223	52 (23,3)	215	31 (14,4)	1,62 [1,08; 2,42]; 0,020 <sup>c, d</sup>
boolesche Definition	223	38 (17,0)	215	25 (11,6)	1,46 [0,92; 2,34]; 0,111 <sup>c, d</sup>



Studie SELECT CHOICE Endpunkt	Upadacitinib + MTX		Abatacept + MTX		Upadacitinib + MTX vs. Abatacept + MTX		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert		
<b>niedrige Krankheitsaktivität</b>							
<b>CDAI ≤ 10<sup>c</sup></b>							
Gesamt	223	137 (61,4)	215	115 (53,5)	1,15 [0,98; 1,36]; 0,081 <sup>b, c</sup>		
keine hohe Krankheits- aktivität zu Studienbeginn [DAS28 CRP ≤ 5,1]	59	40 (67,8)	46	38 (82,6)	0,82 [0,66; 1,02] <sup>a</sup> ; 0,079		
hohe Krankheitsaktivität zu Studienbeginn [DAS28 CRP > 5,1]	164	97 (59,1)	168	77 (45,8)	1,29 [1,05; 1,59] <sup>a</sup> ; 0,016		
Gesamt					Interaktion: 0,004 <sup>o</sup>		
<b>SDAI ≤ 11<sup>c</sup></b>							
Gesamt	223	140 (62,8)	215	115 (53,5)	1,18 [1,00; 1,38]; 0,045 <sup>b, c</sup>		
keine hohe Krankheits- aktivität zu Studienbeginn [DAS28 CRP ≤ 5,1]	59	42 (71,2)	46	37 (80,4)	0,89 [0,71; 1,10] <sup>a</sup> ; 0,268		
hohe Krankheitsaktivität zu Studienbeginn [DAS28 CRP > 5,1]	164	98 (59,8)	168	77 (45,8)	1,30 [1,06; 1,60] <sup>a</sup> ; 0,012		
Gesamt					Interaktion: 0,012 <sup>o</sup>		
DAS28 CRP ≤ 3,2	223	148 (66,4)	215	106 (49,3)	1,35 [1,15; 1,59]; < 0,001 <sup>b, c</sup>		
DAS28 ESR ≤ 3,2	223	110 (49,3)	215	79 (36,7)	1,34 [1,08; 1,67]; 0,008 <sup>b, c</sup>		
<b>Sonstiges</b>							
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI; Verbesserung um ≥ 0,22 Punkte) <sup>d</sup>	223	171 (76,7)	215	149 (69,3)	1,11 [0,99; 1,24]; 0,086 <sup>b, c</sup>		
Fatigue (FACIT-Fatigue; Ver- besserung um ≥ 4 Punkte) <sup>e</sup>	223	160 (71,7)	215	141 (65,6)	1,10 [0,97; 1,25]; 0,147 <sup>b, c</sup>		
Studie SELECT CHOICE Endpunkt Skala	Upadacitinib + MTX			Abatacept + MTX			Upadacitinib + MTX vs. Abatacept + MTX
	N <sup>f</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE) <sup>g</sup>	N <sup>f</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE) <sup>g</sup>	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>h</sup>
Anzahl druckschmerzhafter Gelenke <sup>h</sup>	221	14,5 (6,3)	-11,7 (0,4)	212	15,7 (6,7)	-11,2 (0,4)	-0,45 [-1,29; 0,40]; 0,299 <sup>i</sup>
Anzahl geschwollener Gelenke <sup>h</sup>	221	10,4 (4,7)	-8,5 (0,3)	212	11,4 (5,1)	-8,6 (0,3)	0,09 [-0,53; 0,71]; 0,780 <sup>i</sup>
Schmerz (VAS) <sup>j</sup>	221	68,4 (20,2)	-40,3 (1,9)	212	71,1 (18,4)	-36,0 (1,9)	-4,31 [-8,75; 0,13]; 0,057 <sup>k</sup>
Patientenberichtete Einschät- zung der Krankheitsaktivität (VAS) <sup>j</sup>	223	66,7 (19,9)	-37,8 (1,9)	215	69,7 (20,0)	-35,6 (1,9)	-2,24 [-6,71; 2,22]; 0,321 <sup>k</sup>



Studie SELECT CHOICE Endpunkt Skala	Upadacitinib + MTX			Abatacept + MTX			Upadacitinib + MTX vs. Abatacept + MTX
	N <sup>f</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE) <sup>g</sup>	N <sup>f</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE) <sup>g</sup>	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>h</sup>
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) <sup>i</sup>	223	43,7 (22,1)	29,5 (1,5)	215	45,1 (22,8)	25,4 (1,6)	4,10 [0,43; 7,77]; 0,027 <sup>k</sup> Hedges'g: 0,21 [0,02; 0,40]
<b>Morgensteifigkeit<sup>l</sup></b>							
Schwere (NRS)	223	6,4 (2,3)	-3,9 (0,2)	215	6,4 (2,3)	-3,4 (0,2)	-0,56 [-0,98; -0,13]; 0,010 <sup>k</sup> Hedges'g: -0,25 [-0,43; -0,06]
Dauer (min)	223	170,3 (242,3)	-94,2 (19,9)	215	209,7 (318,5)	-58,2 (21,1)	-36,09 [-83,86; 11,69]; 0,136 <sup>k</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
Studie SELECT CHOICE Endpunkt	Upadacitinib + MTX		Abatacept + MTX		Upadacitinib + MTX vs. Abatacept + MTX		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>d</sup>		
<b>SF-36v2<sup>m</sup> (Verbesserung um ≥ 5 Punkte)</b>							
körperlicher Summenscore	223	151 (67,7)	215	138 (64,2)	1,05 [0,92; 1,21]; 0,435 <sup>b, c</sup>		
psychischer Summenscore	223	107 (48,0)	215	104 (48,4)	0,99 [0,82; 1,21]; 0,938 <sup>b, c</sup>		
<b>Nebenwirkungen</b>							
Studie SELECT CHOICE Endpunkt	Upadacitinib + MTX		Abatacept + MTX		Upadacitinib + MTX vs. Abatacept + MTX		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert		
UEs (ergänzend dargestellt)	223	148 (66,4)	215	122 (56,7)	-		
SUEs	223	5 (2,2)	215	1 (0,5)	4,82 [0,57; 40,93]; 0,149 <sup>a</sup>		
Abbruch wegen UEs	223	9 (4,0)	215	5 (2,3)	1,74 [0,59; 5,10]; 0,316 <sup>a</sup>		
Infektionen (SOC, UE)	223	88 (39,5)	215	67 (31,2)	1,27 [0,98; 1,64]; 0,071 <sup>a</sup>		
schwerwiegende Infektionen (SOC, SUE)	223	2 (0,9)	215	0 (0)	4,82 [0,23; 99,85]; 0,309 <sup>a</sup>		

- a: Effektschätzung basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung als Kovariablen  
b: Effektschätzung basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariable vorherige bDMARD-Behandlung (1 oder 2 bDMARD-Therapien mit demselben Wirkmechanismus vs. andere) als Kovariablen  
c: Ersetzungsstrategie NRI: Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten werden als Non-Responder bewertet  
d: Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um ≥ 0,22 Punkte  
e: Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um ≥ 4 Punkte  
f: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.  
g: Effektschätzung basierend auf einer Kovarianzanalyse mit Behandlung und Stratifizierungsvariable vorherige bDMARD-Behandlung (1 oder 2 bDMARD-Therapien mit demselben Wirkmechanismus; andere) als feste Effekte sowie Wert zu Studienbeginn als Kovariable  
h: basierend auf 28 Gelenken  
i: Ersetzung von fehlenden Werten mittels LOCF  
j: Eine negative Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung, eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für Upadacitinib + MTX.  
k: Ersetzung von fehlenden Werten mittels MI  
l: Eine positive Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung; eine positive Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für Upadacitinib + MTX.





- m: Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um  $\geq 5$  Punkte; zu den Einzeldomänen (körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperlicher Schmerz, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion, psychisches Wohlbefinden) liegen ausschließlich Mittelwertdifferenzen vor (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2 der IQWiG-Nutzenbewertung).
- n: Effektschätzung basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariable vorherige bDMARD-Behandlung (1 oder 2 bDMARD-Therapien mit demselben Wirkmechanismus vs. andere) als Kovariablen
- o: p-Wert für den Interaktionsterm aus einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung, Subgruppe und Behandlung x Subgruppe als Kovariaten

bDMARD: biotechnologisch hergestelltes DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; CDAI: Clinical Disease Activity Index; DAS28: DAS basierend auf 28 Gelenken; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation carried forward; MD: Mittelwertdifferenz; MI: multiple Imputation; min: Minuten; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRI: Non-Responder Imputation; NRS: numerische Ratingskala; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SDAI: Simplified Disease Activity Index; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs: versus.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte für c2A (Patienten mit hoher Krankheitsaktivität [DAS28 CRP > 5,1])

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	↑	Vorteil in der niedrigen Krankheitsaktivität.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit  
 ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit  
 ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
 ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
 ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied  
 ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor.  
 n. b.: nicht bewertbar

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte für c2B (Patienten ohne hohe Krankheitsaktivität [DAS28 CRP ≤ 5,1])

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit  
 ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit  
 ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
 ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
 ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied  
 ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor.  
 n. b.: nicht bewertbar

## 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren<sup>1</sup> vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprachen oder diese nicht vertragen haben (a1 + a2)

ca. 12 130 bis 33 720 Patienten



- b) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist (b1 + b2)  
ca. 58 980 bis 127 630 Patienten
- c) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben (c1 + c2)  
ca. 16 600 bis 26 860 Patienten

### 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Rinvoq® (Wirkstoff: Upadacitinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 30. Juni 2020):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_de.pdf)

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und ein Patientenausweis zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für das medizinische Fachpersonal enthält Anweisungen zum Umgang mit den durch Upadacitinib bedingten möglichen Nebenwirkungen, insbesondere zu schweren und opportunistischen Infektionen einschließlich TB sowie zu Herpes Zoster.

Die Therapie sollte durch einen in der Diagnose und Behandlung der rheumatoiden Arthritis erfahrenen Arzt begonnen werden.

Der Einsatz des Arzneimittels ist auch vor dem Hintergrund eines vergleichsweise neuen Wirkprinzips und der damit verbundenen noch bestehenden Unsicherheiten im Risikoprofil gegenüber etablierten Therapien sorgfältig abzuwägen.

### 4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a1) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren<sup>1</sup> vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprechen oder diese nicht vertragen haben; Upadacitinib in Monotherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>	
Upadacitinib	15 640,25 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,44 €
<b>Gesamt</b>	<b>15 820,69 €</b>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a1</b>	
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
Leflunomid	601,41 € – 939,07 €
Sulfasalazin	328,10 € – 492,15 €
Chloroquinphosphat	99,44 €
Hydroxychloroquinsulfat	181,49 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2020)

- a2) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren<sup>1</sup> vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprechen oder diese nicht vertragen haben; Upadacitinib in Kombination mit MTX

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>	
Upadacitinib	15 640,25 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,44 €
<b>Gesamt</b>	<b>15 872,67 € – 15 949,83 €</b>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a2</b>	
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Leflunomid	601,41 € – 939,07 €
Sulfasalazin	328,10 € – 492,15 €
Chloroquinphosphat	99,44 €
Hydroxychloroquinsulfat	181,49 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2020)

- b1) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist; Upadacitinib in Monotherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>	
Upadacitinib	15 640,25 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	15 746,65 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b1</b>	
Abatacept	18 672,08 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	18 830,46 € – 18 907,62 €
Adalimumab	11 510,19 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	11 616,59 €
Adalimumab	11 510,19 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	11 668,57 € – 11 745,73 €
Baricitinib	14 328,26 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	14 434,66 €
Baricitinib	14 328,26 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	14 486,64 € – 14 563,80 €
Certolizumab Pegol	19 538,16 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	19 644,56 €
Certolizumab Pegol	19 538,16 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	19 696,54 € – 19 773,70 €
Etanercept	8 458,79 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	8 565,19 €
Etanercept	8 458,79 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	8 617,17 € – 8 694,33 €
Golimumab	20 688,36 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	20 846,74 € – 20 923,90 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Infliximab	12 512,92 € – 25 025,83 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	12 671,30 € – 25 261,37 €
Sarilumab	17 299,30 €
Sarilumab	17 299,30 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
Gesamt	17 351,28 € – 17 428,44 €
Tocilizumab	22 127,17 €
Tocilizumab	22 127,17 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
Gesamt	22 179,15 € – 22 256,31 €
Tofacitinib	13 215,49 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	13 321,89 €
Tofacitinib	13 215,49 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	13 373,87 € – 13 451,03 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. Juni 2020)

- b2) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist; Upadacitinib in Kombination mit MTX

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>	
Upadacitinib	15 640,25 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	15 798,63 € – 15 875,79 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b2</b>	
Abatacept	18 672,08 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	18 830,46 € – 18 907,62 €
Adalimumab	11 510,19 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	11 616,59 €
Adalimumab	11 510,19 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	11 668,57 € – 11 745,73 €
Baricitinib	14 328,26 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	14 434,66 €
Baricitinib	14 328,26 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	14 486,64 € – 14 563,80 €





Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Certolizumab Pegol zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	19 538,16 € 106,40 € 19 644,56 €
Certolizumab Pegol Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	19 538,16 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 19 696,54 € – 19 773,70 €
Etanercept zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	8 458,79 € 106,40 € 8 565,19 €
Etanercept Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	8 458,79 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 8 617,17 € – 8 694,33 €
Golimumab Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	20 688,36 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 20 846,74 € – 20 923,90 €
Infliximab Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	12 512,92 € – 25 025,83 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 12 671,30 € – 25 261,37 €
Sarilumab	17 299,30 €
Sarilumab Methotrexat Gesamt	17 299,30 € 51,98 € – 129,14 € 17 351,28 € – 17 428,44 €
Tocilizumab	22 127,17 €
Tocilizumab Methotrexat Gesamt	22 127,17 € 51,98 € – 129,14 € 22 179,15 € – 22 256,31 €
Tofacitinib zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	13 215,49 € 106,40 € 13 321,89 €
Tofacitinib Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	13 215,49 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 13 373,87 € – 13 451,03 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. Juni 2020)

- c1) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben; Upadacitinib als Monotherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Upadacitinib Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	15 640,25 € 106,40 € 15 746,65 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c1	
Abatacept Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	18 672,08 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 18 830,46 € – 18 907,62 €
Adalimumab zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	11 510,19 € 106,40 € 11 616,59 €
Adalimumab Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	11 510,19 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 11 668,57 € – 11 745,73 €
Baricitinib zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	14 328,26 € 106,40 € 14 434,66 €
Baricitinib Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	14 328,26 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 14 486,64 € – 14 563,80 €
Certolizumab Pegol zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	19 538,16 € 106,40 € 19 644,56 €
Certolizumab Pegol Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	19 538,16 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 19 696,54 € – 19 773,70 €
Etanercept zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	8 458,79 € 106,40 € 8 565,19 €
Etanercept Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	8 458,79 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 8 617,17 € – 8 694,33 €
Golimumab Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	20 688,36 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 20 846,74 € – 20 923,90 €
Infliximab Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	12 512,92 € – 25 025,83 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 12 671,30 € – 25 261,37 €
Sarilumab	17 299,30 €
Sarilumab Methotrexat Gesamt	17 299,30 € 51,98 € – 129,14 € 17 351,28 € – 17 428,44 €
Tocilizumab	22 127,17 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Tocilizumab	22 127,17 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
Gesamt	22 179,15 € – 22 256,31 €
Tofacitinib	13 215,49 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	13 321,89 €
Tofacitinib	13 215,49 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	13 373,87 € – 13 451,03 €
Rituximab	6 708,32 € – 13 416,64 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	6 866,70 € – 13 652,18 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2020)

- c2) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben; Upadacitinib in Kombination mit MTX (c2A und c2B)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Upadacitinib	15 640,25 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	15 798,63 € – 15 875,79 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c2 (c2A und c2B)	
Abatacept	18 672,08 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	18 830,46 € – 18 907,62 €
Adalimumab	11 510,19 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	11 616,59 €
Adalimumab	11 510,19 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	11 668,57 € – 11 745,73 €
Baricitinib	14 328,26 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	14 434,66 €
Baricitinib	14 328,26 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	14 486,64 € – 14 563,80 €
Certolizumab Pegol	19 538,16 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	19 644,56 €
Certolizumab Pegol	19 538,16 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	19 696,54 € – 19 773,70 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Etanercept zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	8 458,79 € 106,40 € 8 565,19 €
Etanercept Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	8 458,79 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 8 617,17 € – 8 694,33 €
Golimumab Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	20 688,36 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 20 846,74 € – 20 923,90 €
Infliximab Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	12 512,92 € – 25 025,83 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 12 671,30 € – 25 261,37 €
Sarilumab	17 299,30 €
Sarilumab Methotrexat Gesamt	17 299,30 € 51,98 € – 129,14 € 17 351,28 € – 17 428,44 €
Tocilizumab	22 127,17 €
Tocilizumab Methotrexat Gesamt	22 127,17 € 51,98 € – 129,14 € 22 179,15 € – 22 256,31 €
Tofacitinib zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	13 215,49 € 106,40 € 13 321,89 €
Tofacitinib Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	13 215,49 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 13 373,87 € – 13 451,03 €
Rituximab Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	6 708,32 € – 13 416,64 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 6 866,70 € – 13 652,18 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tabax: 15. Juni 2020)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
entfällt				
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b				
Infliximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	6,5	461,50 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c				
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	2 – 4	142,00 € – 284,00 €
Infliximab			6,5	461,50 €



II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 16. Juli 2020 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 16. Juli 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 16. Januar 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Upadacitinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 4. Mai 2020 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

# 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Upadacitinib (Rheumatoide Arthritis) - Gemeinsamer Bundesausschuss



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Upadacitinib (Rheumatoide Arthritis)

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Upadacitinib
- **Handelsname:** Rinvoq®
- **Therapeutisches Gebiet:** Rheumatoide Arthritis (Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** AbbVie Deutschland GmbH

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.02.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 04.05.2020
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 25.05.2020
- **Beschlussfassung:** Mitte Juli 2020
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-02-01-D-509)

### Modul 1

(PDF 880,02 kB)

### Modul 2

(PDF 576,89 kB)

### Modul 3

(PDF 2,76 MB)

### Modul 4

(PDF 37,95 MB)

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

### Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 3,79 MB)

### Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Upadacitinib (Rinvoq®)

RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. RINVOQ kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden.

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Upadacitinib als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat oder anderen konventionellen synthetischen DMARDs (csDMARDs) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoiden Arthritis, die unzureichend oder mit einer Unverträglichkeit auf ein oder mehrere

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/516/>

04.05.2020 - Seite 1 von 3



- a. Für Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren\* vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprechen oder diese nicht vertragen haben:
  - Alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie
- b. Für Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist:
  - 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)
- c. Für Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen 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.

\*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

Stand der Information: März 2019

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.*

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 04.05.2020 veröffentlicht:

### Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 1,27 MB)

## Stellungnahmen

#### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 25.05.2020
  - Mündliche Anhörung: 09.06.2020
- Bitte melden Sie sich bis zum 02.06.2020 **per E-Mail** an.

#### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

#### **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word**

(Word 155,50 kB)

#### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **25.05.2020** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Upadacitinib - 2020-02-01-D-509*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 09.06.2020 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.06.2020 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Juli 2020). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

#### Beschlüsse

#### Zugehörige Verfahren

**Letzte Änderungen** | als RSS-Feed

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 08.06.2020 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Upadacitinib**

#### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	25.05.2020
Lilly Deutschland GmbH	19.05.2020
Novartis Pharma GmbH	20.05.2020
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	20.05.2020
MSD SHARP & DOHME GMBH	22.05.2020
Gilead Sciences GmbH	25.05.2020
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	25.05.2020
Galapagos Biopharma Germany GmbH	25.05.2020
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.	25.05.2020
Amgen GmbH	25.05.2020
Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	25.05.2020
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	25.05.2020

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>AbbVie Deutschland GmbH &amp; Co. KG</b>						
Manzke, Fr.	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Claes, Fr.	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Holland, Hr.	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Sternberg, Fr.	ja	ja	nein	nein	nein	nein
<b>Lilly Deutschland GmbH</b>						
Schlöbe, Fr. Dr.	ja	ja	nein	nein	nein	Nein
Zschocke, Hr. Dr.	ja	ja	nein	nein	nein	nein
<b>Novartis Pharma GmbH</b>						
Kress, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Rauser, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
<b>Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG</b>						
Urbisch, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Zehendner, Hr. PD Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
<b>MSD SHARP &amp; DOHME GMBH</b>						
Löffler, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Steck, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja

Gilead Sciences GmbH						
Orzechowski, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Prasad, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Werner, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Galapagos Biopharma Germany GmbH						
Rosin, Hr. Dr.	ja	nein	ja	nein	nein	ja
Danzl, Hr.	ja	nein	ja	nein	nein	ja
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.						
Krüger, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	nein	ja	nein
Amgen GmbH						
Oberstedt, Hr.	ja	nein	ja	nein	nein	nein
Dornstauder, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH						
Bahr, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Erdmann, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH						
Kuhlmann, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Scheumann, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	25.05.2020
Stellungnahme zu	Upadacitinib (RINVOQ®)
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Einleitung</b></p> <p>Die AbbVie Deutschland GmbH &amp; Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V (Bericht-Nr. 2020-02-01-D-509) von RINVOQ® (Upadacitinib) in der Indikation rheumatoide Arthritis durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).</p> <p>RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. RINVOQ kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden.</p> <p>Der G-BA hat folgende Subgruppen und zweckmäßige Vergleichstherapie für das Indikationsgebiet festgelegt, die im Nutzenbericht des IQWiGs mit der Auftragsnummer A20-08 ebenfalls dargestellt werden:</p> <p>a) Für Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren* vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprechen oder diese nicht vertragen haben:</p> <p>Alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>b) Für Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist:</p> <p>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)</p> <p>c) Für Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben:</p> <p>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.</p> <p>*ungünstige Prognosefaktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Nachweis von Autoantikörpern (z. B. Rheumafaktoren, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid-Antigene)</li><li>• Hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS bzw. DAS28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z. B. C-Reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate)</li></ul>	



Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Frühes Auftreten von Gelenkerosionen</li> </ul> <p>Upadacitinib ist ein neuer, selektiver und reversibler JAK-Inhibitor, der in humanzellbasierten Assays bevorzugt JAK1-oder JAK1/3-Signalwege im Vergleich zu anderen Zytokin-Signalwegen, die über JAK2-Paare vermittelt werden, inhibiert. Die empfohlene Dosis von Upadacitinib beträgt 15 mg einmal täglich als orale Gabe. Das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Upadacitinib wurde in einem umfangreichen klinischen Studienprogramm untersucht, das über 5.000 Patienten in sechs randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Phase-III-Studien in Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis und unterschiedlicher Vorbehandlung umfasst. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Upadacitinib wurde sowohl in der Monotherapie als auch in Kombination mit MTX untersucht. Dabei zeigten sich bei Anwendung als Mono- oder Kombinationstherapie konsistent hohe Ansprechraten über verschiedene Patientenpopulationen hinweg [1-7]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unter Upadacitinib + MTX wurden signifikant höhere Remissionsraten als unter Adalimumab oder Abatacept (jeweils in Kombination mit MTX) erreicht</li> <li>• Unter Upadacitinib erreichen signifikant mehr Patienten eine niedrige Krankheitsaktivität und deutliche Verbesserung der Gelenksymptomatik</li> <li>• Unter Upadacitinib + MTX erreichen signifikant mehr Patienten eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als unter Adalimumab + MTX. Zudem zeigt Upadacitinib ein konsistentes und sehr gut charakterisiertes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil, das vergleichbar mit dem von Adalimumab und Abatacept ist.</li> </ul>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Sicherheitsprofil von Upadacitinib ist über verschiedenste Patientenpopulationen hinweg gut charakterisiert und vergleichbar mit dem von Adalimumab und Abatacept.</p> <p>Die Stellungnahme von AbbVie bezieht sich auf die folgenden Sachverhalte:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Akzeptanz von Endpunkten in der Endpunktkategorie niedrige Krankheitsaktivität</li> <li>2. Ableitung eines Zusatznutzens der Endpunktkategorie Gelenksymptome</li> <li>3. Ableitung eines Zusatznutzens der Endpunktkategorie allgemeiner Gesundheitszustand</li> <li>4. Beachtung des Herstellerrabattes in den Therapiekosten</li> </ol>	
<p><b>Einbeziehung von medizinischen Fachgesellschaften und Berufsverbänden der betroffenen Arztgruppen</b></p> <p>Im Rahmen der Nutzenbewertung von Upadacitinib hat das IQWiG nur einen medizinisch-fachlichen Berater und eine anonyme Person einer Patientenorganisation mit einbezogen. Nach der Auffassung von AbbVie ist eine Beteiligung mehrerer Sachverständiger, wie sie auch bei der Leitlinienerstellung zum Beispiel mittels einer Delphi Befragung praktiziert wird, sehr zu begrüßen. So könnte das Risiko, die Nutzenbewertung durch eine vereinzelt Meinung zu verzerren, verringert werden. Die zusätzliche Einbeziehung von medizinischen Fachgesellschaften und Berufsverbänden der betroffenen Arztgruppen im Rahmen der frühen Nutzenbewertung wäre sinnvoll, um ein breiteres Bild von Fachmeinungen in die Nutzenbewertung einzubeziehen.</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht.</p> <p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
80, 4-7	<p><b>Akzeptanz von Endpunkten in der Endpunktkategorie niedrige Krankheitsaktivität</b></p> <p>Das IQWiG basiert die Beurteilung des Endpunkts niedrige Krankheitsaktivität (low disease activity, LDA) in der vorliegenden Nutzenbewertung primär auf Basis des CDAI. Das IQWiG begründet diese Wahl mit Verweis auf die aktuellen Leitlinien. Das IQWiG verweist außerdem auf die fehlende Erhebung von Entzündungsparametern innerhalb des CDAI. Dies ermöglicht laut IQWiG einen fairen Vergleich von Wirkstoffen, die verstärkt auf eine Senkung der Entzündungsparameter wirken und solchen, die dies nicht tun. Für die Studie SELECT CHOICE leitet das IQWiG daher alleinig basierend auf dem CDAI für die Subgruppe der Patienten mit hoher Krankheitsaktivität einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ab.</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die DGRh und EULAR sprechen in ihren aktuellen Leitlinien Empfehlungen für geeignete Messinstrumente zur Bestimmung der Krankheitsaktivität aus [8, 9]. Zur Erfassung des Zustands der niedrigen Krankheitsaktivität empfehlen beide Fachgesellschaften das Heranziehen validierter Composite Scores, die DGRh benennt hier konkret folgende: SDAI, CDAI und DAS28 [8]. Auch wird eine</p>	<p><b>SELECT COMPARE</b></p> <p><i>Niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10; SDAI ≤ 11; DAS28 ESR ≤ 3,2; DAS28 CRP ≤ 3,2)</i></p> <p>Eine niedrige Krankheitsaktivität – erhoben mittels des Clinical Disease Activity Index (CDAI) – stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Der CDAI ist ein klinisches Konstrukt, das sich aus Informationen zu druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken und zur Krankheitsaktivität, die sowohl vom Patienten als auch vom Untersucher auf einer VAS angegeben werden, zusammensetzt. Eine niedrige Krankheitsaktivität durch das Erreichen eines CDAI ≤ 10 stellt ein patientenrelevantes Therapieziel dar. Analog zum Endpunkt Remission fließen in die Berechnung des CDAI Entzündungsparameter, wie beispielsweise CRP oder ESR, nicht mit ein.</p> <p>Für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10) zeigt sich in der Studie SELECT COMPARE zu Woche 26 ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten des Interventionsarm Upadacitinib + MTX gegenüber dem Vergleichsarm Adalimumab + MTX.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nutzung des SDAI und der Booleschen Remission zur Messung der Remission in beiden Leitlinien empfohlen [8, 9].</p> <p>Im vorgelegten Dossier zeigen SDAI und CDAI konsistente Ergebnisse bei der Erfassung der Krankheitsaktivität. Dies lässt sich an den Ansprechraten in beiden Studien SELECT-COMPARE und SELECT-CHOICE sowohl im Erreichen einer Remission als auch des Zustands der niedrigen Krankheitsaktivität zu allen dargestellten Zeitpunkten ablesen (siehe Modul 4 Tabelle 4-36: Zu Woche 24 erreichen 61,4% bzw. 62,8% der Patienten unter Upadacitinib eine LDA erfasst mittels CDAI bzw. SDAI. Im Abatacept-Arm finden sich ebenfalls konsistent Ansprechraten von je 53,5% für eine LDA anhand der CDAI- bzw. SDAI-Kriterien. Auch in SELECT-COMPARE finden sich konsistente Ansprechraten für beide Scores: siehe Modul 4 Tabelle 4-35: Zu Woche 26 erreichen unter Upadacitinib 52,7% bzw. 53,9% der Patienten eine LDA nach CDAI bzw. SDAI; im Adalimumab-Arm erreichen 38,2% bzw. 38,8% der Patienten die entsprechenden Schwellenwerte). Somit zeigen sich für Upadacitinib und für die aktiven Vergleichssubstanzen Adalimumab und Abatacept konsistente Ansprechraten für die beiden Messinstrumente CDAI (der Score setzt sich aus den Einzelkomponenten geschwollene Gelenke, druckschmerzhaft Gelenke, Patienten- und Arzturteil zusammen) und SDAI (der SDAI setzt sich aus den identischen Einzelkomponenten wie der CDAI</p>	<p>Der Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität“ wurde darüber hinaus über den DAS28 CRP, den DAS28 ESR sowie den SDAI erhoben. Zieht man für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität die weiteren Operationalisierungen <math>DAS28\ CRP \leq 3,2</math>, <math>DAS28\ ESR \leq 3,2</math> und <math>SDAI \leq 11</math> unterstützend heran, so wird der für die Operationalisierung über <math>CDAI \leq 10</math> beobachtete Vorteil für Upadacitinib + MTX gegenüber der Vergleichsintervention Adalimumab + MTX durch alle Auswertungen in der Größenordnung bestätigt. Zudem bekräftigen für die Operationalisierungen <math>CDAI \leq 10</math> und <math>SDAI \leq 11</math> die Sensitivitätsanalysen ohne Ersetzung von Patienten mit Therapiewechsel jeweils den Effekt bezüglich der statistischen Signifikanz.</p> <p>Unabhängig von der gewählten Operationalisierung erreichte in der Studie SELECT COMPARE zu Woche 26 unter Upadacitinib + MTX ein statistisch signifikant höherer Anteil an Patienten eine niedrige Krankheitsaktivität als unter einer Behandlung mit Adalimumab + MTX. In der Gesamtschau wird deshalb für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität ein Vorteil für Upadacitinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX abgeleitet.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zusammen und enthält zusätzlich noch einen Entzündungsparameter). Eine Überbewertung bzw. messbare direkte Beeinflussung von Entzündungsparametern wie dem CRP-Wert in den entsprechenden Scores durch Upadacitinib im Vergleich zu Adalimumab oder Abatacept liegt somit nicht vor. Hendricks O. und Kollegen haben Daten zu bakteriellen Infektionen aus drei PBO-kontrollierten Studien zu Baricitinib ausgewertet. Die Daten zeigen, dass bei RA-Patienten unter PBO, als auch unter JAK-Inhibition mit Baricitinib ausreichend CRP als Reaktion des Immunsystem auf bakterielle Infektionen gebildet wird ohne Maskierung des CRP-Anstiegs. Die Autoren schlussfolgern, dass CRP auch unter JAK-Inhibition ein nützlicher Marker zum Monitoring von bakteriellen Infektionen ist [10].</p> <p><u>Fazit:</u> AbbVie zieht zur Ableitung des Zusatznutzens in der Endpunktkategorie niedrige Krankheitsaktivität alle im Dossier dargestellten Endpunkte (CDAI, SDAI, DAS28 CRP &amp; ESR) zur Bewertung heran. Da sich die die Endpunkte ergänzen, in Teilen aber inhaltlich auch überschneiden, empfiehlt AbbVie die vorliegenden Endpunkte zu der gemeinsamen Nutzenkategorie der niedrigen Krankheitsaktivität zusammenzufassen. Durch einen Einbezug aller Endpunkte kann ein umfassendes Bild zum Wirkstoff Upadacitinib dargestellt werden.</p>	<p><b>SELECT CHOICE</b></p> <p>Eine niedrige Krankheitsaktivität – erhoben mittels des Clinical Disease Activity Index (CDAI) – stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Der CDAI ist ein klinisches Konstrukt, das sich aus Informationen zu druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken und zur Krankheitsaktivität, die sowohl vom Patienten als auch vom Untersucher auf einer VAS angegeben werden, zusammensetzt. Eine niedrige Krankheitsaktivität durch das Erreichen eines <math>CDAI \leq 10</math> stellt ein patientenrelevantes Therapieziel dar. Analog zum Endpunkt Remission fließen in die Berechnung des CDAI Entzündungsparameter, wie beispielsweise CRP oder ESR, nicht mit ein.</p> <p>Für den Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität“ (<math>CDAI \leq 10</math>) zeigt sich in der Studie SELECT CHOICE zu Woche 24 insgesamt bei Berücksichtigung der gesamten Teilpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Interventionsarm Upadacitinib + MTX und dem Vergleichsarm Abatacept + MTX. Allerdings liegt für den <math>CDAI \leq 10</math> eine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsaktivität zu Studienbeginn - definiert über den Schwellenwert des DAS28 CRP - für eine hohe Krankheitsaktivität vor. Für Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zu Studienbeginn</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>AbbVie kommt zu dem Ergebnis, dass anhand der Studiendaten der SELECT CHOICE die Ableitung eines Hinweises auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Population der Patienten, die unzureichend auf ein oder mehrere bDMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben, gerechtfertigt ist.</p>	<p>(DAS28 [CRP] &gt; 5,1) ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX, während für Patienten ohne hohe Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (DAS28 [CRP] ≤ 5,1) keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen abzuleiten sind. Der Effekt wird bezüglich der statistischen Signifikanz in den Sensitivitätsanalysen unter Verwendung alternativer Ersetzungsstrategien jeweils bestätigt.</p> <p>Der Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität wurde darüber hinaus in der Studie SELECT CHOICE zu Woche 24 über den SDAI, DAS28 CR, sowie den DAS28 ESR erhoben.</p> <p>Auch für den SDAI ≤ 11 liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsaktivität zu Studienbeginn - definiert über den Schwellenwert des DAS28 CRP - für eine hohe Krankheitsaktivität vor. Für Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (DAS28 [CRP] &gt; 5,1) ergibt sich zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Vorteil für Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX, während für Patienten ohne hohe Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (DAS28 [CRP] ≤ 5,1) keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen abzuleiten sind. Dies stützt die für die „niedrige Krankheitsaktivität“ - operationalisiert über den CDAI - vorliegenden Ergebnisse.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Die weiteren Operationalisierungen über DAS28 CRP <math>\leq 3,2</math> sowie über DAS28 ESR <math>\leq 3,2</math> zeigen jeweils statistisch signifikante, in ihrer Größenordnung vergleichbare Vorteile für Upadacitinib + MTX gegenüber der Vergleichsintervention Abatacept + MTX zu Woche 24 unabhängig von der Krankheitsaktivität zu Studienbeginn.</p> <p>Vor dem Hintergrund der gezeigten Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsaktivität in den beiden Operationalisierungen CDAI und SDAI ist es sachgerecht, bei der Ableitung des Zusatznutzens zwei Patientengruppen zu unterscheiden. Für Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (DAS28 [CRP] <math>&gt; 5,1</math>) wird in der Gesamtschau für den Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität“ ein Vorteil für Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX abgeleitet, während für Patienten ohne hohe Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (DAS28 [CRP] <math>\leq 5,1</math>) kein Vorteil abgeleitet wird.</p>
80, 30-43  81, 1-7	<p><b>Ableitung eines Zusatznutzens der Endpunktkategorie Gelenksymptome</b></p> <p>Die Messung des Gelenkstatus erfolgt über die Anzahl der betroffenen druckschmerzhaften bzw. geschollenen Gelenke. AbbVie stellte sowohl Berechnungen zu Mittelwertsdifferenzen als auch Responderanalysen zur Relevanzschwelle von <math>\leq 1</math> Gelenken bereit. Da eine geringe Anzahl an betroffenen Gelenken bereits über</p>	<p><b>SELECT COMPARE</b></p> <p><i>Anzahl druckschmerzhafter Gelenke</i></p> <p>In den Studien wurden 68 Gelenke auf Druckschmerzhaftigkeit untersucht. Mittels einer 2-Punkte-Skala wurde der Grad des Druckschmerzes der Gelenke ermittelt und die Auswertung u.a. auf</p>



Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die Erhebung der klinischen Remission berücksichtigt wird, zieht das IQWiG zur Ableitung des Zusatznutzens die Mittelwertdifferenzen heran. Dabei nutzt das IQWiG weiterhin die von AbbVie im Rahmen der Responderanalyse vorgeschlagene Relevanzschwelle von <math>\leq 1</math> Gelenken und testet, ob das 95 %-KI der Mittelwertsdifferenzen einen Unterschied von <math>\leq 1</math> Gelenken einschließt. Da das Konfidenzintervall zwar die 0 ausschließt und damit statistische Signifikanz bestätigt, aber nicht die 1 ausschließt, lässt sich laut IQWiG nicht ableiten, ob der Effekt relevant ist.</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>AbbVie bezieht sich bei der Wahl des Responsekriteriums <math>\leq 1</math> beim Gelenkstatus auf die Definitionskriterien der Booleschen Remission, die diesen Schwellenwert auf patientenindividueller Basis ebenfalls inkludierten. Die Boolesche Remission entspricht auch den Definitionen des „American College of Rheumatology“ (ACR) und der „European League Against Rheumatism“ (EULAR) für Remission in klinischen Studien bei rheumatoider Arthritis [11]. Die deutschen und europäischen Leitlinien setzen das Therapieziel Remission anhand der Booleschen Remissionskriterien.</p> <p>Die Rationale des IQWiG eine patientenindividuell definierte Relevanzschwelle als populationsbezogene Relevanzschwelle zu nutzen, erschließt sich AbbVie an dieser Stelle nicht. Auch der</p>	<p>Basis von 28 Gelenken durchgeführt. Die vorgelegten Responderanalysen zur Responseschwelle von <math>\leq 1</math> Gelenk werden nicht herangezogen. Für den Endpunkt „druckschmerzhafter Gelenke“ zeigt sich zu Woche 26 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 <math>&lt; 1</math> Gelenk ein. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt klinisch relevant ist. Dies bestätigt sich in der Sensitivitätsanalyse, die auch keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigt.</p> <p><i>Anzahl geschwollener Gelenke</i></p> <p>In den Studien wurden 66 Gelenke auf Schwellung untersucht. Mittels einer 2-Punkte-Skala wurde der Grad der Schwellung der Gelenke ermittelt. Für die auf 28 Gelenken basierende Auswertung lässt sich zu Woche 26 auf Basis der Mittelwertdifferenzen kein statistisch signifikanter Effekt von Upadacitinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX feststellen.</p> <p><b>SELECT CHOICE</b></p> <p><i>Anzahl druckschmerzhafter Gelenke</i></p>



Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ablehnung der Responseschwelle mit der Begründung, dass die geringe Anzahl der betroffenen Gelenke bereits über die Erhebung der klinischen Remission berücksichtigt wird, folgt AbbVie nicht, sondern empfiehlt die konsistente Verwendung der Relevanzschwelle. Dies wird unterstützt durch die bereits in anderen Verfahren akzeptierten Responderanalysen des Gelenkstatus [12].</p> <p>Die Responderanalysen ergaben folgende Ergebnisse:</p> <p>SELECT COMPARE: Die Analyse des TJC28 <math>\leq 1</math> zeigt zum Hauptanalysezeitpunkt (Woche 26) einen statistisch signifikanten Behandlungseffekt zugunsten der Behandlung mit Upadacitinib (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,38 [1,14; 1,67]; <math>p = 0,001</math>). Für den SJC28 <math>\leq 1</math> zeigt sich zum Hauptanalysezeitpunkt (Woche 26) ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten der Behandlung mit Upadacitinib (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,38 [1,17; 1,62]; <math>p &lt; 0,001</math>).</p> <p>SELECT CHOICE: Die Analyse des TJC28 zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungseffekt zugunsten der Behandlung mit Upadacitinib (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,28 [1,03; 1,59]; <math>p = 0,025</math>). In der Analyse des SJC28 zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten der Behandlung mit Upadacitinib: Unter Behandlung mit Upadacitinib erreichten ca. 59 % der Patienten einen SJC28 <math>\leq 1</math> versus ca. 52% der Patienten mit SJC28 <math>\leq 1</math> unter Abatacept-Therapie.</p> <p><u>Fazit:</u></p>	<p>Für den Endpunkt „druckschmerzhafte Gelenke“ zeigt sich zu Woche 24 auf Basis der Mittelwertdifferenzen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Upadacitinib + MTX und Abatacept + MTX.</p> <p><i>Anzahl geschwollener Gelenke</i></p> <p>Für die auf 28 Gelenken basierende Auswertung lässt sich zu Woche 24 auf Basis der Mittelwertdifferenzen kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil für Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept +MTX feststellen.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Bei der Wahl des Responsekriterium zur Ableitung eines Zusatznutzens handelt es sich um ein sachgerechtes Vorgehen, um einen Zusatznutzen bezüglich der Verbesserung des Gelenkstatus adäquat abzuleiten. Daher sieht AbbVie in der SELECT COMPARE die Ableitung eines Hinweises auf einen beträchtlichen Zusatznutzen und in der SELECT CHOICE die Ableitung eines Hinweises auf einen geringen Zusatznutzen als gerechtfertigt an.	
82, 13-21	<p><b>Ableitung eines Zusatznutzens der Endpunktkategorie allgemeiner Gesundheitszustand</b></p> <p>Das IQWiG verweist darauf, dass anhand der Studiendaten der SELECT CHOICE für den Endpunkt allgemeiner Gesundheitszustand ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Upadacitinib vorliegt. Die Relevanzprüfung erfolgt über das Hedges'g. Das 95 %-KI liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich laut IQWiG nicht ableiten, ob der Effekt relevant ist. Das IQWiG kommt zu dem Entschluss, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Bei der vorliegenden Studie SELECT CHOICE handelt es sich um eine Patientenpopulation mit hoher Krankheitsaktivität. Zu Baseline weisen die Patienten im Upadacitinib-Arm eine mittelschwere bis schwere rheumatoide Arthritis auf, an der sie im Mittel 12,57 Jahre leiden. Zudem haben die Patienten mindestens auf ein (65,9 %), z.T.</p>	<p><i>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</i></p> <p>Für die mittlere Veränderung der EQ-5D VAS zeigt sich in der Studie SELECT CHOICE zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten 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 klinisch relevant ist.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>auf 2 (21,1 % oder <math>\geq 3</math> (11,2 %) Biologika unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen. In der Studie SELECT CHOICE zeigt sich ein statistisch signifikanter positiver Effekt der Behandlung mit Upadacitinib hinsichtlich des allgemeinen Gesundheitszustands gemessen anhand der EQ-5D VAS (MWD [95 %-KI]; p-Wert: 4,10 [0,43; 7,77]; <math>p = 0,027</math>). Das Hedges' g liegt bei (MWD [95 %-KI]; p-Wert): 0,21; [0,02; 0,40] <math>p = 0,029</math>. Damit zeigt sich über den statistisch signifikanten Unterschied in der MWD zugunsten von Upadacitinib hinaus ein signifikanter p-Wert im Hedges' g, dessen unteres Konfidenzintervall die Irrelevanzschwelle von 0,2 knapp verfehlt.</p> <p><u>Fazit:</u></p> <p>AbbVie ist der Ansicht, dass in Anbetracht der statistisch signifikanten Effekte im EQ-5D VAS in der SELECT CHOICE zugunsten der Behandlung mit Upadacitinib und hinsichtlich der Betrachtung der Patientenpopulation die Ableitung eines Hinweises auf einen geringen Zusatznutzen gerechtfertigt ist.</p>	
126, 38	<p><b>Beachtung des Herstellerrabattes in den Therapiekosten</b></p> <p>Das IQWiG verweist darauf, dass die Arzneimittelkosten von Leflunomid, Leflunomid + MTX, MTX + Hydroxychloroquin-sulfat + Sulfasalazin, Etanercept und Etanercept + MTX überschätzt sind, da der pU den Herstellerrabatt für Leflunomid, MTX und Etanercept vernachlässigt.</p>	<p>Generell wird mit der Darstellung der Festbeträge eine exemplarische Rechnung durchgeführt, da es regelhaft bei Wirkstoffen, die einer Festbetragsgruppe unterliegen, zu preislichen Abweichungen vom Festbetrag kommt.</p> <p>Für die vom Stellungnehmer genannten Wirkstoffe besteht jeweils ein Festbetrag. Mit den regelhaft gesetzlichen Rabatten erhalten die</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Für Arzneimittel unter Festbetrag gelten nach § 130a Abs. 3 SGB V die Herstellerrabatte nach § 130a Abs. 1, 1a, 2 SGB V nicht. Gleiches gilt für Rabatte nach § 130a Abs. 3a SGB V. Die Rabatte nach § 130a Abs. 3b SGB V können durch eine entsprechende Senkung des Listenpreises vermindert werden oder gelten nicht, sofern der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer mindestens 30% niedriger ist als der gültige Festbetrag. Des Weiteren gelten die Rabatte nach § 130a Abs. 3b SGB V im Falle biotechnologischer Arzneimittel nur für sogenannte Bioidenticals.</p> <p>Für alle Leflunomid-, MTX- und Etanercept-Produkte im Markt gilt, dass entweder kein Herstellerrabatt gesetzlich vorgesehen ist oder dieser durch eine entsprechende Listenpreissenkung vermindert/abgelöst wurde. Damit fallen aktuell keine Herstellerrabatte für Leflunomid, MTX und Etanercept an. Sie sind daher bei der Kostenberechnung nicht zu berücksichtigen.</p> <p><u>Fazit:</u></p>	<p>Krankenkassen gemäß § 130a Absatz 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel einen Abschlag von 10 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer.</p> <p>Im Rahmen der Kostendarstellung zieht der G-BA regelhaft den genannten Abschlag bei Zugrundelegung des Festbetrags ab.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Es liegt aus Sicht von AbbVie keine Überschätzung der Arzneimittelkosten für Leflunomid, MTX und Etanercept vor, da die Herstellerrabatte für die entsprechenden Produkte nicht anfallen.	

## Literaturverzeichnis

1. Fleischmann R, Pangan AL, Song IH, Mysler E, Bessette L, Peterfy C, et al. Upadacitinib Versus Placebo or Adalimumab in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III, Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(11):1788-800.
2. Fleischmann RM, Genovese MC, Enejosa JV, Mysler E, Bessette L, Peterfy C, et al. Safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis over 48 weeks with switch to alternate therapy in patients with insufficient response. *Ann Rheum Dis.* 2019.
3. van Vollenhoven R, Takeuchi T, Pangan AL, Friedman A, Mohamed ME, Chen S, Rischmueller M, Blanco R, Xavier RM, Strand V. A Phase 3, Randomized, Controlled Trial Comparing Upadacitinib Monotherapy to MTX Monotherapy in MTX-Naïve Patients with Active Rheumatoid Arthritis [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2018; 70 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/a-phase-3-randomized-controlled-trial-comparing-upadacitinib-monotherapy-to-mtx-monotherapy-in-mtx-naive-patients-with-active-rheumatoid-arthritis/>. Accessed May 15, 2020.
4. Genovese MC, Fleischmann R, Combe B, Hall S, Rubbert-Roth A, Zhang Y, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018;391(10139):2513-24.
5. Burmester GR, Kremer JM, Van den Bosch F, Kivitz A, Bessette L, Li Y, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018;391(10139):2503-12.
6. Smolen JS, Pangan AL, Emery P, Rigby W, Tanaka Y, Vargas JI, Zhang Y, Damjanov N, Friedman A, Othman AA, Camp HS, Cohen S. Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study. *Lancet.* 2019 Jun 8;393(10188):2303-2311.
7. AbbVie data on file.
8. Fiehn C, Holle J, Iking-Konert C, Leipe J, Weseloh C, Frerix M, et al. S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten. *Z Rheumatol.* 2018;77(Suppl 2):35-53.
9. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):960-77.
10. Hendricks O, Chrysidis S, Gerwien J, Saifan C, de Leonardis F, Lopez-Romero P, Zhong J, Winthrop K, Smolen JS. CRP Changes during Bacterial Infections in Baricitinib-Treated Patients with RA [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2018; 70 (suppl 10).
11. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LH, Funovits J, et al. American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(3):404-13.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tofacitinib (Rheumatoide Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V - Dossierbewertung - Auftrag A17-18, Version: 1.0, Stand: 28.07.2017.

## 5.2 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH

Datum	19. Mai 2020
Stellungnahme zu	Upadacitinib / RINVOQ®
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH Werner-Reimers-Str. 2-4 61352 Bad Homburg

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 04. Mai 2020 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Upadacitinib (RINVOQ®) [1]. Der Wirkstoff wurde für die Indikation der rheumatoiden Arthritis bewertet.</p> <p>Lilly Deutschland GmbH (nachfolgend Lilly) nimmt als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers von Baricitinib (Olumiant®), das in der EU im Anwendungsgebiet der rheumatoiden Arthritis (RA) zugelassen ist, Stellung zur Nutzenbewertung des IQWiG.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>



## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 109	<p><b>Nicht-Berücksichtigung des Endpunkts Verbesserung von Schmerz (VAS) <math>\geq</math> 11,9 mm</b></p> <p>Im IQWiG-Bericht wird die Verbesserung des Schmerzes um <math>\geq</math>11,9 mm (VAS) nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Als Begründung verweist der Bericht auf die unzureichende Validität des Ansprechkriteriums der Verbesserung des Schmerzes um <math>\geq</math> 11,9 mm [1].</p> <p>Lilly vertritt den Standpunkt, dass basierend auf der Publikation von Pope et al. ein Ansprechkriterium von 11,9 mm [2] als ausreichende Annäherung an einen klinisch relevanten Schwellenwert für die Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt werden sollte. Dies wird durch weitere Publikationen bestätigt [3-5].</p>	<p><i>Schmerz (VAS)</i></p> <p>Das Symptom Schmerz wird patientenberichtet mittels einer visuellen Analogskala erfasst. Diese umfasst eine Skala von 0 mm (kein Schmerzen) bis 100 mm (stärkste vorstellbare Schmerzen). Die über die VAS erhobene Schmerzintensität ist ein patientenrelevanter Endpunkt. In Studie SELECT COMPARE zeigt sich für die mittlere Veränderung zu Woche 26 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten 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 klinisch relevant ist.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 127	<p><b>Jahrestherapiekosten für Leflunomid, Methotrexat und Etanercept</b></p> <p>Im IQWiG-Bericht wird beanstandet, dass die Jahrestherapiekosten auf Basis der Festbeträge für Leflunomid, Methotrexat und Etanercept ohne Einschluss der Herstellerrabatte ermittelt und entsprechend in Modul 3 dargestellt wurden [1].</p> <p><b>Fazit:</b></p> <p>Da für die Arzneimittel Leflunomid, Methotrexat und Etanercept jeweils ein Festbetrag Stufe 1 festgelegt worden ist, entfällt bei der Ermittlung der Jahrestherapiekosten der Herstellerrabatt von 6 bzw. 7%. [1;6-7]</p> <p>Lilly vertritt den Standpunkt, dass für die Berechnung der Jahrestherapiekosten im Fall von festbetragsgebundenen Arzneimitteln der Herstellerrabatt nicht berücksichtigt wird. Konkret geht es in diesem Fall um die Arzneimittel Leflunomid, Methotrexat und Etanercept [1].</p>	<p>Generell wird mit der Darstellung der Festbeträge eine exemplarische Rechnung durchgeführt, da es regelhaft bei Wirkstoffen, die einer Festbetragsgruppe unterliegen, zu preislichen Abweichungen vom Festbetrag kommt.</p> <p>Für die vom Stellungnehmer genannten Wirkstoffe besteht jeweils ein Festbetrag. Mit den regelhaft gesetzlichen Rabatten erhalten die Krankenkassen gemäß § 130a Absatz 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel einen Abschlag von 10 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer.</p> <p>Im Rahmen der Kostendarstellung zieht der G-BA regelhaft den genannten Abschlag bei Zugrundelegung des Festbetrags ab.</p>

## Literaturverzeichnis

- [1]IQWiG. (2020). Upadacitinib (rheumatoide Arthritis) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. *IQWiG-Berichte - Nr. 908*.
- [2]Pope, J. E., Khanna, D., Norrie, D., & Ouimet, J. M. (2009). The Minimally Important Difference for the health assessment questionnaire in Rheumatoid Arthritis clinical practice is smaller than in randomized Controlled Trails. *The Journal of Rheumatology*, 254-259.
- [3]Dworkin, R. H., Turk, D. C., Wyrwich, K. W., Beaton, D., Cleeland, C. S., Farrar, J. T., & Haythornthwaite, J. A. (2007). Interpreting the Clinical Importance of Treatment Outcomes. *The Journal of Pain, Vol 9, No 2*, 105-121.
- [4]Strand, V., Boers, M., Idzerda, L., Kirwan, J. R., Kvien, T. K., Tugwell, P. S., & Dougados, M. (2011). 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. *The Journal of Rheumatology*, 1720-1727.
- [5]Wells, G., Li, T., Maxwell, L., MacLean, R., & Tugwell, P. (2007). Determining the minimal clinical important differences in activity, fatigue and sleep quality in patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*, 280-289.
- [6]GKV-Spitzenverband. (15. Mai 2020). *Arzneimittel-Festbeträge. Beschlussübersicht je Festbetragsgruppe, Stand 01.04.2020*. Von [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/arzneimittel\\_festbeträge\\_1/festbeträge\\_weitere\\_uebersichten\\_/Beschlussuebersicht\\_FB-Gruppen\\_20200401.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/arzneimittel_festbeträge_1/festbeträge_weitere_uebersichten_/Beschlussuebersicht_FB-Gruppen_20200401.pdf) abgerufen
- [7]Fischer Lauer, W. (12. Mai 2020). *Infosystem LAUER-TAXE Kompetenz Online 2020*. Von <https://www.lauer-fischer.de/lf/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx> abgerufen

### 5.3 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	20.05.2020
Stellungnahme zu	Upadacitinib/Rinvoq®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Am 01.02.2020 hat auf Grundlage des von der AbbVie Deutschland GmbH eingereichten Dossiers das Bewertungsverfahren für Upadacitinib (Rheumatoide Arthritis) nach § 35a SGB V begonnen.

Am 04.05.2020 hat der G-BA den IQWiG-Bericht (Nr. 908) zur Dossierbewertung von Upadacitinib (Rheumatoide Arthritis) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V veröffentlicht.

Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit zugelassenen Arzneimitteln im Markt und mit Produkten in der Entwicklung im entsprechenden Anwendungsgebiet nimmt die Novartis Pharma GmbH gemäß Kap. 5 § 19 VerfO G-BA zu allgemeinen Aspekten der o.g. Nutzenbewertung Stellung:

- **Berechnung der Jahrestherapiekosten für Methotrexat, Leflunomid und Etanercept**

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Jahrestherapiekosten für Methotrexat, Leflunomid und Etanercept</b></p> <p>Nach Angaben des IQWiG berücksichtigt der pU bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten auf Basis der Festbeträge für Methotrexat, Leflunomid und Etanercept den Herstellerrabatt für diese Wirkstoffe nicht und somit werden die Arzneimittelkosten überschätzt (1).</p> <p>Für die Arzneimittel Methotrexat, Leflunomid und Etanercept besteht jeweils ein Festbetrag der Stufe 1 (2). Somit entfällt gemäß § 130a Abs. 3 SGB V der Herstellerrabatt für nicht-festbetragsgebundene Arzneimittel in Höhe von 6 % für Methotrexat und Leflunomid sowie in Höhe von 7 % für Etanercept.</p> <p><b>Fazit:</b></p> <p>Aus Sicht der Novartis Pharma GmbH entfällt der Herstellerrabatt für nicht-festbetragsgebundene Arzneimittel bei Festbetragsarzneimitteln und sollte daher nicht bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten für Methotrexat, Leflunomid und Etanercept berücksichtigt werden.</p>	<p>Generell wird mit der Darstellung der Festbeträge eine exemplarische Rechnung durchgeführt, da es regelhaft bei Wirkstoffen, die einer Festbetragsgruppe unterliegen, zu preislichen Abweichungen vom Festbetrag kommt.</p> <p>Für die vom Stellungnehmer genannten Wirkstoffe besteht jeweils ein Festbetrag. Mit den regelhaft gesetzlichen Rabatten erhalten die Krankenkassen gemäß § 130a Absatz 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel einen Abschlag von 10 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer.</p> <p>Im Rahmen der Kostendarstellung zieht der G-BA regelhaft den genannten Abschlag bei Zugrundelegung des Festbetrags ab.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 908. Upadacitinib (rheumatoide Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: 29.04.2020.
2. GKV-Spitzenverband. Arzneimittel-Festbeträge. Beschlussübersicht je Festbetragsgruppe. Stand: 01.04.2020.

#### 5.4 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	20.05.2020
Stellungnahme zu	Upadacitinib – Rinvoq® (2020-02-01-D-509)
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein



## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 04.05.2020 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Upadacitinib (Rinvoq®).</p> <p>Upadacitinib wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Rinvoq® kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) angewendet werden (Europäische Kommission, 2020).</p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zusammenfassend zu einem differenzierten Ergebnis:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Für Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine Behandlung mit 1 konventionellen synthetischen DMARD (inklusive MTX) angesprochen oder diese nicht vertragen haben: Zusatznutzen nicht belegt</li><li>• Für Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit biologischen DMARDs bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs angezeigt ist:<ul style="list-style-type: none"><li>○ in Monotherapie: Zusatznutzen nicht belegt.</li><li>○ In Kombination mit MTX: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</li></ul></li><li>• Für Patienten, die auf eine Behandlung mit 1 oder mehreren biologischen DMARDs und / oder zielgerichteten synthetischen</li></ul>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>○ in Monotherapie: Zusatznutzen nicht belegt</li><li>○ In Kombination mit MTX:<ul style="list-style-type: none"><li>- Patienten mit hoher Krankheitsaktivität: Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</li><li>- Patienten ohne hohe Krankheitsaktivität: Zusatznutzen nicht belegt.</li></ul></li></ul> <p>(Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2020).</p> <p>Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG (nachfolgend BI genannt), ist Zulassungsinhaber des nichtsteroidalen Antirheumatikums (NSAR, NSAID) Meloxicam (Mobec®), das zugelassen ist bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren zur</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Symptomatische Kurzzeitbehandlung von aktivierten Arthrosen</li><li>• Symptomatische Langzeitbehandlung der rheumatoiden Arthritis (chronischen Polyarthritits) oder Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew)</li></ul> <p>(Boehringer Ingelheim, 2018)</p> <p>BI nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Upadacitinib.</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>1. Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern</b></p> <p>Das IQWiG hat im Rahmen der Nutzenbewertung von Upadacitinib einen medizinisch-fachlichen Berater einbezogen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2020).</p> <p>Die Beteiligung lediglich eines medizinisch-fachlichen Beraters zur Beantwortung von Fragestellungen durch das IQWiG ist nach Auffassung von BI unzureichend. Bei zukünftigen Verfahren wäre eine Beteiligung von mehreren Sachverständigen zum Beispiel mittels einer Delphi-Befragung – wie es auch bei der Erstellung von Leitlinien bereits praktiziert wird – wünschenswert. Dadurch kann das Risiko, dass eine Nutzenbewertung durch eine möglicherweise verzerrte Meinung eines einzelnen Beraters beeinflusst wird, verringert werden. Zusätzlich erscheint es sinnvoll, medizinische Fachgesellschaften und Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen frühzeitig im Rahmen der Dossierbewertung einzubeziehen.</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht.</p> <p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen.</p>
<p><b>2. Veröffentlichung der Antworten von medizinisch-fachlichen Beratern</b></p> <p>Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die der medizinisch-fachliche Berater auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um den Stellungnahme-Berechtigten die Möglichkeit zu geben, dazu Stellung zu beziehen, wäre eine Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich.</p> <p>Darüber hinaus erfüllt die Darlegung der potenziellen Interessenkonflikte nicht das Transparenzgebot, auf das sich das IQWiG selbst in der Öffentlichkeit beruft. Für eine ausreichende Transparenz bedarf es</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zusätzlich der Veröffentlichung der Antworten der befragten medizinisch-fachlichen Berater.	
<p><b>3. Beteiligung von Patientenvertretern und Offenlegung der Antworten</b></p> <p>Nach Auffassung von BI ist es unzureichend, wenn lediglich ein Patientenvertreter zur Beantwortung von Fragestellungen vom IQWiG herangezogen wird. Auch hier wäre eine Beteiligung von mehreren Betroffenen bei zukünftigen Verfahren wünschenswert.</p> <p>Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die der Patientenvertreter auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um die Möglichkeit zu haben, auch zu diesen Fragen Stellung zu beziehen, wäre eine Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich.</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht.</p> <p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen.</p>
<p><b>4. Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung</b></p> <p>Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG zu äußern und an der wissenschaftlichen Diskussion teilzunehmen.</p> <p>Um eine umfassende und informierte Diskussion während einer mündlichen Anhörung führen zu können, ist es sinnvoll, dass alle Teilnehmer die Stellungnahmen der teilnehmenden Parteien erhalten. Nur mit gleichem Kenntnisstand in Bezug auf die eingereichten Stellungnahmen ist es möglich, die verschiedenen Themen der Anhörung angemessen zu bewerten und zu erörtern.</p>	<p>Die eingereichten Stellungnahmen werden im Nachgang zur Beschlussfassung in der zusammenfassenden Dokumentation auf der Internetseite des G-BA veröffentlicht. Diese enthalten eine Übersicht aller im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens vor der mündlichen Anhörung dem G-BA vorgelegten Stellungnahmen.</p> <p>Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Deshalb sollten zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren an die Teilnehmer der Anhörung im Vorfeld verteilt werden.	

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

## Literaturverzeichnis

- [1] Boehringer Ingelheim. 2018. Mobec - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Verfügbar: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/007736> [Aufgerufen am 20.05.2020].
- [2] Europäische Kommission. 2020. Rinvoq - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. [Online]. Adresse: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_de.pdf) [Aufgerufen am 20.05.2020]. Zuletzt geändert am: 29.04.2020.
- [3] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2020. IQWiG-Berichte – Nr. 908 Upadacitinib (rheumatoide Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Online]. Adresse: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3485/2020-02-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Upadacitinib\\_D-509.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3485/2020-02-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Upadacitinib_D-509.pdf) [Aufgerufen am 20.05.2020]. Zuletzt geändert am: 04.05.2020.

## 5.5 Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GMBH

Datum	22.05.2020
Stellungnahme zu	Upadacitinib/Rinvoq®
Stellungnahme von	MSD SHARP & DOHME GMBH



## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der Beurteilung der Jahrestherapiekosten merkt das IQWiG an, dass bei den Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Methotrexat (MTX) der Herstellerrabatt nicht berücksichtigt wurde (Seite 127, Abschnitt 3.2.5 Jahrestherapiekosten).</p> <p>Die Kosten für einzelne Regime wären somit überschätzt, da der Herstellerrabatt nicht nur bei MTX sondern auch bei anderen Wirkstoffen vernachlässigt worden wäre.</p> <p>In der Konsequenz für die Bewertung (Seite 128, Abschnitt 3.3 Konsequenzen für die Bewertung) wird darauf hingewiesen, dass die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Kombination mit MTX in der Größenordnung plausibel wären obwohl der Herstellerrabatt nicht berücksichtigt wurde. Bei anderen Kombinationen wären die Arzneimittelkosten überschätzt, da der pU den Herstellerrabatt vernachlässigt hätte.</p> <p>Gemäß den Angaben der Lauer Taxe fällt für MTX bei lediglich 12 von 344 Produkten ein gesetzlicher Herstellerrabatt an. Der pU hat in seinem Dossier für MTX verschiedene Produkte und Packungsgrößen angegeben und für die Kostenberechnung die günstigste Variante pro Tablette herangezogen. Für dieses MTX Produkt ist kein Herstellerrabatt fällig, daher ist aus Sicht von MSD das Vorgehen des pU nachvollziehbar.</p>	<p>Generell wird mit der Darstellung der Festbeträge eine exemplarische Rechnung durchgeführt, da es regelhaft bei Wirkstoffen, die einer Festbetragsgruppe unterliegen, zu preislichen Abweichungen vom Festbetrag kommt.</p> <p>Für die vom Stellungnehmer genannten Wirkstoffe besteht jeweils ein Festbetrag. Mit den regelhaft gesetzlichen Rabatten erhalten die Krankenkassen gemäß § 130a Absatz 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel einen Abschlag von 10 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer.</p> <p>Im Rahmen der Kostendarstellung zieht der G-BA regelhaft den genannten Abschlag bei Zugrundelegung des Festbetrags ab.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

## 5.6 Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH

Datum	25. Mai 2020
Stellungnahme zu	Upadacitinib/RINVOQ
Stellungnahme von	Gilead Sciences GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Operationalisierung der Endpunkte <i>klinische Remission</i> und <i>niedrige Krankheitsaktivität (LDA)</i> primär auf Basis des CDAI</b></p> <p><b>Seite 105 - 107 (PDF Seite 117 – 119)</b></p> <p><b>Klinische Remission</b></p> <p>Der Endpunkt <i>klinische Remission</i> wird operationalisiert über den Clinical Disease Activity Index (CDAI) <math>\leq 2,8</math>, Simplified Disease Activity Index (SDAI) <math>\leq 3,3</math> oder die boolesche Definition nach ACR / EULAR, dementsprechend zieht der pU für seine Bewertung CDAI <math>\leq 2,8</math>, SDAI <math>\leq 3,3</math> und die boolesche Definition heran und betrachtet diese in der Gesamtschau. Die vom pU benannten Definitionen werden gemäß deutschen und europäischen Leitlinien empfohlen [1, 2].</p> <p>Die Vorgehensweise des pU entspricht der, die in den bisherigen Nutzendossiers im Anwendungsgebiet [3, 4] verwendet wurde. Dem Nutzendossier des pU (Modul 4A) ist zu entnehmen, dass der G-BA im Beratungsgespräch 2019-B-026 bestätigte, dass im Anwendungsgebiet der rheumatoiden Arthritis (RA) die klinische Remission, operationalisiert als CDAI <math>\leq 2,8</math>, SDAI <math>\leq 3,3</math> sowie Boolesche Remission nach ACR und EULAR, als patientenrelevant angesehen wird [5].</p> <p>Der CDAI <math>\leq 2,8</math>, der SDAI <math>\leq 3,3</math> und das Erreichen der booleschen Remissionsdefinition werden vom IQWiG zwar als Operationalisierungen für den patientenrelevanten Endpunkt „klinische Remission“ in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen, die Bewertung der klinischen Remission durch das IQWiG erfolgt jedoch primär auf Basis des CDAI <math>\leq 2,8</math>. <u>Die Begründung des IQWiGs lautet:</u> „Die Berechnung der klinischen Remission auf Basis des CDAI beinhaltet im Gegensatz zu</p>	<p><b>SELECT COMPARE</b></p> <p><i>Remission (CDAI <math>\leq 2,8</math>; SDAI <math>\leq 3,3</math>; boolesche Definition nach ACR/EULAR)</i></p> <p>Eine Remission – erhoben mittels des Clinical Disease Activity Index (CDAI) – wird als patientenrelevant betrachtet. Der CDAI ist ein klinisches Konstrukt, das sich aus Informationen zu druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken und zur Krankheitsaktivität, die sowohl vom Patienten als auch vom Untersucher auf einer VAS angegeben werden, zusammensetzt. In die Berechnung des CDAI fließen Entzündungsparameter, wie beispielsweise CRP oder ESR, nicht mit ein. Daher wird die Erhebung von Effekten über den CDAI gegenüber Konstrukten, die Entzündungsparameter mit einschließen, insbesondere für Wirkstoffe mit direktem Einfluss auf Entzündungsparameter als besser geeignet angesehen.</p> <p>Eine Remission wird über das Erreichen eines CDAI <math>\leq 2,8</math> operationalisiert. Zu Woche 26 erreichten unter Upadacitinib + MTX im Vergleich zu einer Behandlung mit Adalimumab + MTX statistisch signifikant mehr Patienten eine Remission.</p> <p>Der Endpunkt Remission wurde in der Studie darüber hinaus u.a. über den Simplified Disease Activity Index (SDAI) sowie über die boolesche Definition nach ACR/EULAR erhoben. Für den Endpunkt Remission bestätigen zu Woche 26 sowohl die Operationalisierung als SDAI <math>\leq 3,3</math>, als auch die Operationalisierung über die boolesche Definition nach</p>

Stellungnehmer: Gilead

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>den anderen beiden Definitionen keine Erhebung von Entzündungsparametern. Dies ermöglicht eine faire Beurteilung von Wirkstoffen, die verstärkt auf eine Senkung der Entzündungsparameter im Blut wirken, und solchen, die dies nicht tun. Gemäß aktueller Leitlinie der EULAR wird für JAK-Inhibitoren explizit empfohlen, direkte Einflüsse auf Entzündungsparameter bei der Wahl des geeigneten Instruments zur Erhebung der Krankheitsaktivität zu berücksichtigen [14].“ [1]</i></p> <p><u>Kommentar / Vorschlag:</u></p> <p>Im Sinne der Vergleichbarkeit der Kriterien für die Nutzenbewertung und entsprechend der deutschen und europäischen Leitlinienempfehlungen sollte das IQWiG die in den bisherigen Nutzenbewertungsverfahren [3, 4] verwendeten Bewertungskriterien für die klinische Remission beibehalten und seine Bewertung auf alle Parameter, d. h. nicht nur primär den CDAI <math>\leq 2,8</math> stützen. Auch der SDAI ist dem CDAI ähnlich, weil er aus den Komponenten des CDAI berechnet wird und der CRP-Wert nicht so stark ins Gewicht fällt [6]. Für die gleichberechtigte Berücksichtigung aller drei Parameter spricht zudem, dass bei Betrachtung der Datenwerte im vorliegenden Dossier alle drei Parameter auf die klinische Remission hinweisen und daher auch gleichberechtigt berücksichtigt werden sollten.</p> <p><b>Niedrige Krankheitsaktivität (LDA)</b></p> <p>Der Endpunkt <i>niedrige Krankheitsaktivität</i> wird operationalisiert über das Erreichen der Kriterien CDAI und SDAI.</p> <p>Der pU zieht für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität die indexbasierten Definitionen des CDAI <math>\leq 10</math>, SDAI <math>\leq 11</math> und DAS28(CRP) bzw. DAS28(ESR) heran. Er betrachtet für seine Bewertung alle</p>	<p>ACR-EULAR den für die Operationalisierung als CDAI <math>\leq 2,8</math> vorhandenen statistisch signifikanten Vorteil von Upadacitinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX. In der Gesamtschau wird deshalb für den Endpunkt Krankheitsremission ein Vorteil für Upadacitinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX abgeleitet.</p> <p><i>Niedrige Krankheitsaktivität (CDAI <math>\leq 10</math>; SDAI <math>\leq 11</math>; DAS28 ESR <math>\leq 3,2</math>; DAS28 CRP <math>\leq 3,2</math>)</i></p> <p>Eine niedrige Krankheitsaktivität – erhoben mittels des Clinical Disease Activity Index (CDAI) – stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Der CDAI ist ein klinisches Konstrukt, das sich aus Informationen zu druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken und zur Krankheitsaktivität, die sowohl vom Patienten als auch vom Untersucher auf einer VAS angegeben werden, zusammensetzt. Eine niedrige Krankheitsaktivität durch das Erreichen eines CDAI <math>\leq 10</math> stellt ein patientenrelevantes Therapieziel dar. Analog zum Endpunkt Remission fließen in die Berechnung des CDAI Entzündungsparameter, wie beispielsweise CRP oder ESR, nicht mit ein.</p> <p>Für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (CDAI <math>\leq 10</math>) zeigt sich in der Studie SELECT COMPARE zu Woche 26 ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten des Interventionsarm Upadacitinib + MTX gegenüber dem Vergleichsarm Adalimumab + MTX.</p> <p>Der Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität“ wurde darüber hinaus über den DAS28 CRP, den DAS28 ESR sowie den SDAI erhoben. Zieht man</p>

Stellungnehmer: Gilead

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Operationalisierungen in der Gesamtschau. Dem Nutzendossier des pU (Modul 4A) ist zu entnehmen, dass der G-BA im Beratungsgespräch 2019-B-026 bestätigte, dass im Anwendungsgebiet der RA eine LDA, operationalisiert als <math>CDAI \leq 10</math>, <math>SDAI \leq 11</math>, <math>DAS28(CRP) \leq 3,2</math> und <math>DAS28(ESR) \leq 3,2</math>, als patientenrelevant gewertet wird [5].</p> <p>Der <math>CDAI \leq 10</math> und <math>SDAI \leq 11</math> werden vom IQWiG zwar als Operationalisierungen für den patientenrelevanten Endpunkt <i>niedrige Krankheitsaktivität</i> in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen, die Bewertung der niedrigen Krankheitsaktivität durch das IQWiG erfolgt jedoch primär auf Basis des <math>CDAI \leq 10</math>. Die Begründung des IQWiGs lautet: „<i>Wie bereits für den Endpunkt klinische Remission beschrieben ermöglicht allerdings nur der CDAI eine faire Beurteilung von JAK-Inhibitoren im Vergleich mit anderen Wirkstoffen, da kein Entzündungsparameter in den CDAI eingeht.</i>“</p> <p><u>Kommentar / Vorschlag:</u></p> <p>Im Sinne der Vergleichbarkeit der Kriterien für die Nutzenbewertung und entsprechend der deutschen und europäischen Leitlinienempfehlungen sollte das IQWiG die in den bisherigen Nutzenbewertungsverfahren [3, 4] verwendeten Bewertungskriterien für die niedrige Krankheitsaktivität beibehalten und seine Bewertung auf alle Parameter, d. h. nicht nur primär den <math>CDAI \leq 10</math> stützen. Auch der SDAI ist dem CDAI ähnlich, weil er aus den Komponenten des CDAI berechnet wird und der CRP-Wert nicht so stark ins Gewicht fällt [6].</p>	<p>für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität die weiteren Operationalisierungen <math>DAS28\ CRP \leq 3,2</math>, <math>DAS28\ ESR \leq 3,2</math> und <math>SDAI \leq 11</math> unterstützend heran, so wird der für die Operationalisierung über <math>CDAI \leq 10</math> beobachtete Vorteil für Upadacitinib + MTX gegenüber der Vergleichsintervention Adalimumab + MTX durch alle Auswertungen in der Größenordnung bestätigt. Zudem bekräftigen für die Operationalisierungen <math>CDAI \leq 10</math> und <math>SDAI \leq 11</math> die Sensitivitätsanalysen ohne Ersetzung von Patienten mit Therapiewechsel jeweils den Effekt bezüglich der statistischen Signifikanz.</p> <p>Unabhängig von der gewählten Operationalisierung erreichte in der Studie SELECT COMPARE zu Woche 26 unter Upadacitinib + MTX ein statistisch signifikant höherer Anteil an Patienten eine niedrige Krankheitsaktivität als unter einer Behandlung mit Adalimumab + MTX. In der Gesamtschau wird deshalb für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität ein Vorteil für Upadacitinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX abgeleitet.</p> <p><b>SELECT CHOICE</b></p> <p><i>Remission (<math>CDAI \leq 2,8</math>; <math>SDAI \leq 3,3</math>; boolesche Definition nach ACR/EULAR)</i></p> <p>Eine Remission – erhoben mittels des Clinical Disease Activity Index (CDAI) – wird als patientenrelevant betrachtet. Der CDAI ist ein klinisches Konstrukt, das sich aus Informationen zu druckschmerzhaften und</p>

Stellungnehmer: Gilead

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>geschwollenen Gelenken und zur Krankheitsaktivität, die sowohl vom Patienten als auch vom Untersucher auf einer VAS angegeben werden, zusammensetzt. In die Berechnung des CDAI fließen Entzündungsparameter, wie beispielsweise CRP oder ESR, nicht mit ein. Daher wird die Erhebung von Effekten über den CDAI gegenüber Konstrukten, die Entzündungsparameter mit einschließen, insbesondere für Wirkstoffe mit direktem Einfluss auf Entzündungsparameter als besser geeignet angesehen.</p> <p>Eine Remission wird über das Erreichen eines <math>\text{CDAI} \leq 2,8</math> operationalisiert. Zu Woche 24 zeigt sich auf Basis des <math>\text{CDAI} \leq 2,8</math> in der Studie SELECT CHOICE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>In der booleschen Definition zeigt sich zu Woche 24 ebenfalls kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil für Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX.</p> <p>Für die klinische Remission operationalisiert über den <math>\text{SDAI} \leq 3,3</math> zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib + MTX.</p> <p>In der Gesamtschau wird für den Endpunkt Remission für Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX kein Vorteil abgeleitet, da keine über alle Operationalisierungen konsistenten Ergebnisse vorliegen.</p>

Stellungnehmer: Gilead

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Niedrige Krankheitsaktivität (CDAI <math>\leq</math> 10; SDAI <math>\leq</math> 11; DAS28 ESR <math>\leq</math> 3,2; DAS28 CRP <math>\leq</math> 3,2)</i></p> <p>Eine niedrige Krankheitsaktivität – erhoben mittels des Clinical Disease Activity Index (CDAI) – stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Der CDAI ist ein klinisches Konstrukt, das sich aus Informationen zu druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken und zur Krankheitsaktivität, die sowohl vom Patienten als auch vom Untersucher auf einer VAS angegeben werden, zusammensetzt. Eine niedrige Krankheitsaktivität durch das Erreichen eines CDAI <math>\leq</math> 10 stellt ein patientenrelevantes Therapieziel dar. Analog zum Endpunkt Remission fließen in die Berechnung des CDAI Entzündungsparameter, wie beispielsweise CRP oder ESR, nicht mit ein.</p> <p>Für den Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität“ (CDAI <math>\leq</math> 10) zeigt sich in der Studie SELECT CHOICE zu Woche 24 insgesamt bei Berücksichtigung der gesamten Teilpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Interventionsarm Upadacitinib + MTX und dem Vergleichsarm Abatacept + MTX. Allerdings liegt für den CDAI <math>\leq</math> 10 eine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsaktivität zu Studienbeginn - definiert über den Schwellenwert des DAS28 CRP - für eine hohe Krankheitsaktivität vor. Für Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (DAS28 [CRP] <math>&gt;</math> 5,1) ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX, während für Patienten ohne hohe Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (DAS28 [CRP] <math>\leq</math> 5,1) keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen abzuleiten sind.</p>



Stellungnehmer: Gilead

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der Effekt wird bezüglich der statistischen Signifikanz in den Sensitivitätsanalysen unter Verwendung alternativer Ersetzungsstrategien jeweils bestätigt.</p> <p>Der Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität wurde darüber hinaus in der Studie SELECT CHOICE zu Woche 24 über den SDAI, DAS28 CR, sowie den DAS28 ESR erhoben.</p> <p>Auch für den <math>SDAI \leq 11</math> liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsaktivität zu Studienbeginn - definiert über den Schwellenwert des DAS28 CRP - für eine hohe Krankheitsaktivität vor. Für Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (<math>DAS28 [CRP] &gt; 5,1</math>) ergibt sich zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Vorteil für Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX, während für Patienten ohne hohe Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (<math>DAS28 [CRP] \leq 5,1</math>) keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen abzuleiten sind. Dies stützt die für die „niedrige Krankheitsaktivität“ - operationalisiert über den CDAI - vorliegenden Ergebnisse.</p> <p>Die weiteren Operationalisierungen über <math>DAS28 CRP \leq 3,2</math> sowie über <math>DAS28 ESR \leq 3,2</math> zeigen jeweils statistisch signifikante, in ihrer Größenordnung vergleichbare Vorteile für Upadacitinib + MTX gegenüber der Vergleichsintervention Abatacept + MTX zu Woche 24 unabhängig von der Krankheitsaktivität zu Studienbeginn.</p> <p>Vor dem Hintergrund der gezeigten Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsaktivität in den beiden Operationalisierungen CDAI und SDAI ist es sachgerecht, bei der Ableitung des Zusatznutzens zwei Patientengruppen zu unterscheiden. Für Patienten mit hoher</p>

Stellungnehmer: Gilead

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (DAS28 [CRP] > 5,1) wird in der Gesamtschau für den Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität“ ein Vorteil für Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX abgeleitet, während für Patienten ohne hohe Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (DAS28 [CRP] ≤ 5,1) kein Vorteil abgeleitet wird.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 123 (PDF Seite 135), Zeile 18 ff	<p><b>Zu Fragestellung 1 – Teilschritt 1.3</b></p> <p><b>Spanne für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren</b></p> <p><i>„Die vom pU angesetzte Spanne für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren (Umkehrschluss ohne ungünstige Prognosefaktoren) beruht ausschließlich auf dem Anteil des positiven Rheumafaktors. Dadurch bleiben Patientinnen und Patienten, die weitere vom G-BA aufgeführte ungünstige Prognosefaktoren wie beispielsweise Gelenkerosionen oder Parameter der Akute-Phase-Reaktion erfüllen, unberücksichtigt. Die reine Fokussierung auf den Rheumafaktor ist als Prognosefaktor für die hier gewünschte Kategorisierung der Patientinnen und Patienten nicht als ausreichend einzuschätzen.“</i></p> <hr/> <p><u>Anmerkung</u></p> <p>Unseres Erachtens ist die Herangehensweise des pU, das Vorliegen des positiven Rheumafaktors (RF) als synonym mit dem Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren heranzuziehen, nachvollziehbar und gut begründet (Modul 3A, Seite 54 ff) [7].</p>	<p>Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Den Angaben werden Patientenzahlen zugrunde gelegt, die sich für Patientenpopulation a auf die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier unter Berücksichtigung aktuellerer Quellen zur Prävalenz stützen, während für die Patientenpopulationen b und c die Patientenzahlen aus den vorangegangenen Beschlüssen des G-BA im Indikationsgebiet rheumatoide Arthritis aus dem Jahr 2017 bzw. 2018<sup>1</sup> berücksichtigt werden. Die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation liegt in einer plausiblen Größenordnung, auch wenn diese Angaben für die einzelnen Fragestellungen mit Unsicherheiten versehen sind.</p>

<sup>1</sup> Beschluss vom 21. September 2017 zu Baricitinib; Beschluss vom 19. Oktober 2017 bzw. vom 1. November 2018 zu Tofacitinib; Beschluss vom 15. Februar 2018 zu Sarilumab.

Stellungnehmer: Gilead

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der pU führt unter anderem aus, dass „Daten zum frühen Auftreten von Gelenkerosionen fehlen, genauso wie Daten zum Vorliegen von mehreren ungünstigen Prognosefaktoren gleichzeitig“. Im Gegensatz dazu ist aber, wie der pU weiter ausführt, das Vorliegen des RF bzw. von Anti-CCP-Antikörpern bei RA Patienten in Deutschland „in der aktuellen wissenschaftlichen Literatur gut dokumentiert“. Der pU zitiert ihm vorliegende, nicht öffentlich verfügbare, Daten aus der Kerndokumentation (Auswertungen der Kerndokumentation für den Arbeitskreis korporativer Mitglieder der DGRh sowie firmenspezifische Analysen [2017] [Referenz 46 in Modul 3A]) sowie Daten aus dem RABBIT-Register (Referenz 94 in Modul 3A) und der CAPEA-Studie (Referenz 82 in Modul 3A), wonach ein positiver RF bei 60,3 % (Referenz 46 und 94 in Modul 3A) bzw. 54,0 % der Patienten (Referenz 82 in Modul 3A) vorliegt. Als weiteren Beleg für den Stellenwert des positiven RF nennt der pU Untersuchungen an Kassendaten, die einen positiven RF bei 87 % aller Patienten feststellt, die sich in rheumatologischer Behandlung befanden (Referenz 87 in Modul 3A). Auf Basis der obengenannten Daten aus der Kerndokumentation und CAPEA Studie (60,3 % und 54,0 %) für Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, leitet der pU im Umkehrschluss auch die Spanne für Patienten ohne ungünstigen Prognosefaktoren ab, die sich rechnerisch mit 39,7 % - 46,0 % ergibt (Modul 3A, Seite 54 ff).</p>	

Stellungnehmer: Gilead

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Vorgeschlagene Änderung</u> Das IQWiG sollte die Vorgehensweise und Begründung des pU zur ausschließlichen Verwendung des positiven RF als Synonym für das Vorliegen aller anderen ungünstigen Prognosefaktoren anerkennen. Es wäre begrüßenswert, wenn das IQWiG darlegen könnte, welche Datengrundlage(n) und Annahme(n) aus seiner Sicht zugrunde gelegt werden sollten, um den Anteil der Patienten mit bzw. ohne ungünstige Prognosefaktoren für die gewünschte Kategorisierung herzuleiten.	

## Literaturverzeichnis

1. Smolen JS, Landewe RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020.
2. Fiehn C, Holle J, Iking-Konert C, Leipe J, Weseloh C, Frerix M, et al. [S2e guideline: treatment of rheumatoid arthritis with disease-modifying drugs]. *Z Rheumatol*. 2018;77(Suppl 2):35-53. S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tofacitinib (Neubewertung nach Fristablauf). 2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5381/2018-11-01\\_AM-RL-XII\\_Tofacitinib-erneute-NB\\_D-357\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5381/2018-11-01_AM-RL-XII_Tofacitinib-erneute-NB_D-357_TrG.pdf). [Zugriff am: 24.05.2020]
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Baricitinib. 2017. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4555/2017-09-21\\_AM-RL-XII\\_Baricitinib\\_D-279\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4555/2017-09-21_AM-RL-XII_Baricitinib_D-279_TrG.pdf). [Zugriff am: 24.05.2020]
5. AbbVie Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V - Upadacitinib (RINVOQ®). Modul 4A. 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3484/2020-01-16\\_Modul4A-Upadacitinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3484/2020-01-16_Modul4A-Upadacitinib.pdf). [Zugriff am: 24.05.2020]
6. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(2):244-57.
7. AbbVie Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V - Upadacitinib (RINVOQ®). Modul 3A. 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3483/2020-01-16\\_Modul3A\\_Upadacitinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3483/2020-01-16_Modul3A_Upadacitinib.pdf). [Zugriff am: 24.05.2020]

## 5.7 Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	24.05.2020
Stellungnahme zu	Upadacitinib (Rinvoq®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 5. April 2020 eine vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Upadacitinib (Rinvoq®) von AbbVie Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Upadacitinib aus der Wirkstoffklasse der JAK-Inhibitoren ist als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat zugelassen zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) unterscheidet der G-BA drei Patientengruppen.</p> <p>Für (A) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem klassischen DMARD ansprechen oder diese nicht vertragen haben, legte der G-BA alternative klassische DMARDs (z. B. MTX, Leflunomid) in Mono- oder Kombinationstherapie als zVT fest.</p> <p>Für (B) Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist, legte der G-BA eine Reihe von 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) fest.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>



Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für (C) Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben, legte der G-BA einen Wechsel der Therapie in Abhängigkeit von der Vortherapie fest (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).</p> <p>Die Festlegung der zVT wurde dabei im Vergleich zu früheren Nutzenbewertungen angepasst, so dass u.a. auch die bereits bewerteten JAK-Inhibitoren Baricitinib und Tofacitinib sowie der Interleukin-6-Inhibitor Sarilumab eine zVT abbilden.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung für (A) einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Hierfür habe der Hersteller keine Daten vorgelegt.</p> <p>Für (B) sieht das Institut anhand der Studie SELECT COMPARE bei der Kombination von Upadacitinib mit MTX einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Dieser leitet sich aus positiven Effekten bei der Mortalität, der klinischen Remission und niedrigen Krankheitsaktivität sowie der Lebensqualität ab. Für die Monotherapie sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an, da hierfür keine Daten vorgelegt wurden.</p> <p>Für (C) sieht das IQWiG anhand der Studie SELECT CHOICE bei der Kombination von Upadacitinib mit MTX einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für die Subgruppe von Patienten mit hoher</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (DAS 28 [CRP] &gt; 5,1). Hier sieht das Institut positive Effekte bei der klinischen Remission und niedrigen Krankheitsaktivität. Für die Subgruppe ohne hohe Krankheitsaktivität sei der Zusatznutzen nicht belegt. Die zudem festgestellte signifikante Effektmodifikation hinsichtlich des Alters (≥ 65 Jahre) für den Endpunkt klinische Remission (CDAI ≤ 2,8) wird vom IQWiG nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Für die Anwendung in der Monotherapie sieht das IQWiG den Zusatznutzen auch für die Patientengruppe (C) als nicht belegt an, da hierfür keine Daten vorgelegt wurden.</p> <p>Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Hinweis für beträchtlichen Zusatznutzen für die gesamten Patientengruppen (B) und (C).</p>	
<p><b>Bewertung der Patientengruppe (C) „Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben“: Unterteilung in Subgruppen bezüglich der Krankheitsaktivität ohne hinreichende Würdigung der methodischen Limitationen von Subgruppenanalysen</b></p> <p>Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Hinweis für beträchtlichen Zusatznutzen für die gesamten Patientengruppen (B) und (C). Für (C) liegen dabei für Endpunkte klinische Remission und niedrige Krankheitsaktivität statistisch signifikante Effekte mit Vorteilen für die gesamte Fragestellung vor. Die vom IQWiG festgestellten Subgruppeneffekte nach Geschlecht und Krankheitsaktivität stuft der Hersteller als nicht bewertungsrelevant ein.</p> <p>Festzustellen ist dabei, dass bei den Schlussfolgerungen des IQWiG die bekannten Limitationen von Subgruppenanalysen nicht hinreichend gewürdigt wurden. So können z.B. einer großen Anzahl von Subgruppenanalysen die Ergebnisse irreführend sein. Das Problem des</p>	<p>Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben, ist der Zusatznutzen für Upadacitinib als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben, wird für Upadacitinib in Kombination mit MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Abatacept + MTX für Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (DAS28 [CRP] &gt; 5,1) ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen abgeleitet, während dieser für Patienten ohne hohe Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (DAS28 [CRP] ≤ 5,1) nicht belegt ist.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>multiplen Testens bei Subgruppenanalysen besteht auch bei der vorliegenden Nutzenbewertung, bei der zahlreiche Analysen von Subgruppen durchgeführt wurden. Dabei kann die Wahrscheinlichkeit bestehen, dass irgendein Subgruppenergebnis statistische Signifikanz erreicht, obwohl es sich in Wahrheit um ein zufälliges Ergebnis handelt. Der Sachverhalt, dass es sich bei dem Ergebnis um ein zufälliges Ergebnis handeln könnte, wurde vom IQWiG nicht hinreichend gewürdigt. Vor diesem Hintergrund wäre zudem eine Beurteilung der Verlässlichkeit des Subgruppenergebnisses erforderlich gewesen. Mögliche Kriterien für eine solche Bewertung, wie z. B. die biologische Rationale, die Konsistenz der Ergebnisse über mehrere Endpunkte oder zu Ergebnissen ähnlicher Studien wurden nicht berücksichtigt. Für eine adäquate Interpretation des Subgruppenergebnisses wäre zunächst eine Bewertung der Glaubwürdigkeit notwendig gewesen.</p> <p>Insgesamt muss die Unterteilung in Subgruppen bezüglich der Krankheitsaktivität stark hinterfragt werden. Aufgrund der fehlenden Würdigung der methodischen Limitationen von Subgruppenanalysen ist diese Unterteilung für Aussagen zum Zusatznutzen aus der Sicht des vfa nicht sachgerecht.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literatur:

## 5.8 Stellungnahme der Galapagos Biopharma Germany GmbH

Datum	25. Mai 2020
Stellungnahme zu	Upadacitinib/RINVOQ
Stellungnahme von	Galapagos Biopharma Germany GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Galapagos

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Operationalisierung der Endpunkte <i>klinische Remission</i> und <i>niedrige Krankheitsaktivität (LDA)</i> primär auf Basis des CDAI</b></p> <p><b>Seite 105 - 107 (PDF Seite 117 – 119)</b></p> <p><b>Klinische Remission</b></p> <p>Der Endpunkt <i>klinische Remission</i> wird operationalisiert über den Clinical Disease Activity Index (CDAI) <math>\leq 2,8</math>, Simplified Disease Activity Index (SDAI) <math>\leq 3,3</math> oder die boolesche Definition nach ACR / EULAR, dementsprechend zieht der pU für seine Bewertung CDAI <math>\leq 2,8</math>, SDAI <math>\leq 3,3</math> und die boolesche Definition heran und betrachtet diese in der Gesamtschau. Die vom pU benannten Definitionen werden gemäß deutschen und europäischen Leitlinien empfohlen [1, 2].</p> <p>Die Vorgehensweise des pU entspricht der, die in den bisherigen Nutzendossiers im Anwendungsgebiet [3, 4] verwendet wurde. Dem Nutzendossier des pU (Modul 4A) ist zu entnehmen, dass der G-BA im Beratungsgespräch 2019-B-026 bestätigte, dass im Anwendungsgebiet der rheumatoiden Arthritis (RA) die klinische Remission, operationalisiert als CDAI <math>\leq 2,8</math>, SDAI <math>\leq 3,3</math> sowie Boolesche Remission nach ACR und EULAR, als patientenrelevant angesehen wird [5].</p> <p>Der CDAI <math>\leq 2,8</math>, der SDAI <math>\leq 3,3</math> und das Erreichen der booleschen Remissionsdefinition werden vom IQWiG zwar als Operationalisierungen für den patientenrelevanten Endpunkt „klinische Remission“ in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen, die Bewertung der klinischen Remission durch das IQWiG erfolgt jedoch primär auf Basis des CDAI <math>\leq 2,8</math>. <u>Die Begründung des IQWiGs lautet:</u> „Die Berechnung der klinischen Remission auf Basis des CDAI beinhaltet im Gegensatz zu</p>	<p><b>SELECT COMPARE</b></p> <p><i>Remission (CDAI <math>\leq 2,8</math>; SDAI <math>\leq 3,3</math>; boolesche Definition nach ACR/EULAR)</i></p> <p>Eine Remission – erhoben mittels des Clinical Disease Activity Index (CDAI) – wird als patientenrelevant betrachtet. Der CDAI ist ein klinisches Konstrukt, das sich aus Informationen zu druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken und zur Krankheitsaktivität, die sowohl vom Patienten als auch vom Untersucher auf einer VAS angegeben werden, zusammensetzt. In die Berechnung des CDAI fließen Entzündungsparameter, wie beispielsweise CRP oder ESR, nicht mit ein. Daher wird die Erhebung von Effekten über den CDAI gegenüber Konstrukten, die Entzündungsparameter mit einschließen, insbesondere für Wirkstoffe mit direktem Einfluss auf Entzündungsparameter als besser geeignet angesehen.</p> <p>Eine Remission wird über das Erreichen eines CDAI <math>\leq 2,8</math> operationalisiert. Zu Woche 26 erreichten unter Upadacitinib + MTX im Vergleich zu einer Behandlung mit Adalimumab + MTX statistisch signifikant mehr Patienten eine Remission.</p> <p>Der Endpunkt Remission wurde in der Studie darüber hinaus u.a. über den Simplified Disease Activity Index (SDAI) sowie über die boolesche Definition nach ACR/EULAR erhoben. Für den Endpunkt Remission bestätigen zu Woche 26 sowohl die Operationalisierung als SDAI <math>\leq 3,3</math>, als auch die Operationalisierung über die boolesche Definition nach</p>

Stellungnehmer: Galapagos

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>den anderen beiden Definitionen keine Erhebung von Entzündungsparametern. Dies ermöglicht eine faire Beurteilung von Wirkstoffen, die verstärkt auf eine Senkung der Entzündungsparameter im Blut wirken, und solchen, die dies nicht tun. Gemäß aktueller Leitlinie der EULAR wird für JAK-Inhibitoren explizit empfohlen, direkte Einflüsse auf Entzündungsparameter bei der Wahl des geeigneten Instruments zur Erhebung der Krankheitsaktivität zu berücksichtigen [14].“ [1]</i></p> <p><u>Kommentar / Vorschlag:</u></p> <p>Im Sinne der Vergleichbarkeit der Kriterien für die Nutzenbewertung und entsprechend der deutschen und europäischen Leitlinienempfehlungen sollte das IQWiG die in den bisherigen Nutzenbewertungsverfahren [3, 4] verwendeten Bewertungskriterien für die klinische Remission beibehalten und seine Bewertung auf alle Parameter, d. h. nicht nur primär den CDAI <math>\leq 2,8</math> stützen. Auch der SDAI ist dem CDAI ähnlich, weil er aus den Komponenten des CDAI berechnet wird und der CRP-Wert nicht so stark ins Gewicht fällt [6]. Für die gleichberechtigte Berücksichtigung aller drei Parameter spricht zudem, dass bei Betrachtung der Datenwerte im vorliegenden Dossier alle drei Parameter auf die klinische Remission hinweisen und daher auch gleichberechtigt berücksichtigt werden sollten.</p> <p><b>Niedrige Krankheitsaktivität (LDA)</b></p> <p>Der Endpunkt <i>niedrige Krankheitsaktivität</i> wird operationalisiert über das Erreichen der Kriterien CDAI und SDAI.</p> <p>Der pU zieht für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität die indexbasierten Definitionen des CDAI <math>\leq 10</math>, SDAI <math>\leq 11</math> und DAS28(CRP) bzw. DAS28(ESR) heran. Er betrachtet für seine Bewertung alle</p>	<p>ACR-EULAR den für die Operationalisierung als CDAI <math>\leq 2,8</math> vorhandenen statistisch signifikanten Vorteil von Upadacitinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX. In der Gesamtschau wird deshalb für den Endpunkt Krankheitsremission ein Vorteil für Upadacitinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX abgeleitet.</p> <p><i>Niedrige Krankheitsaktivität (CDAI <math>\leq 10</math>; SDAI <math>\leq 11</math>; DAS28 ESR <math>\leq 3,2</math>; DAS28 CRP <math>\leq 3,2</math>)</i></p> <p>Eine niedrige Krankheitsaktivität – erhoben mittels des Clinical Disease Activity Index (CDAI) – stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Der CDAI ist ein klinisches Konstrukt, das sich aus Informationen zu druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken und zur Krankheitsaktivität, die sowohl vom Patienten als auch vom Untersucher auf einer VAS angegeben werden, zusammensetzt. Eine niedrige Krankheitsaktivität durch das Erreichen eines CDAI <math>\leq 10</math> stellt ein patientenrelevantes Therapieziel dar. Analog zum Endpunkt Remission fließen in die Berechnung des CDAI Entzündungsparameter, wie beispielsweise CRP oder ESR, nicht mit ein.</p> <p>Für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (CDAI <math>\leq 10</math>) zeigt sich in der Studie SELECT COMPARE zu Woche 26 ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten des Interventionsarm Upadacitinib + MTX gegenüber dem Vergleichsarm Adalimumab + MTX.</p> <p>Der Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität“ wurde darüber hinaus über den DAS28 CRP, den DAS28 ESR sowie den SDAI erhoben. Zieht man</p>

Stellungnehmer: Galapagos

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Operationalisierungen in der Gesamtschau. Dem Nutzendossier des pU (Modul 4A) ist zu entnehmen, dass der G-BA im Beratungsgespräch 2019-B-026 bestätigte, dass im Anwendungsgebiet der RA eine LDA, operationalisiert als <math>CDAI \leq 10</math>, <math>SDAI \leq 11</math>, <math>DAS28(CRP) \leq 3,2</math> und <math>DAS28(ESR) \leq 3,2</math>, als patientenrelevant gewertet wird [5].</p> <p>Der <math>CDAI \leq 10</math> und <math>SDAI \leq 11</math> werden vom IQWiG zwar als Operationalisierungen für den patientenrelevanten Endpunkt <i>niedrige Krankheitsaktivität</i> in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen, die Bewertung der niedrigen Krankheitsaktivität durch das IQWiG erfolgt jedoch primär auf Basis des <math>CDAI \leq 10</math>. Die Begründung des IQWiGs lautet: „<i>Wie bereits für den Endpunkt klinische Remission beschrieben ermöglicht allerdings nur der CDAI eine faire Beurteilung von JAK-Inhibitoren im Vergleich mit anderen Wirkstoffen, da kein Entzündungsparameter in den CDAI eingeht.</i>“</p> <p><u>Kommentar / Vorschlag:</u></p> <p>Im Sinne der Vergleichbarkeit der Kriterien für die Nutzenbewertung und entsprechend der deutschen und europäischen Leitlinienempfehlungen sollte das IQWiG die in den bisherigen Nutzenbewertungsverfahren [3, 4] verwendeten Bewertungskriterien für die niedrige Krankheitsaktivität beibehalten und seine Bewertung auf alle Parameter, d. h. nicht nur primär den <math>CDAI \leq 10</math> stützen. Auch der SDAI ist dem CDAI ähnlich, weil er aus den Komponenten des CDAI berechnet wird und der CRP-Wert nicht so stark ins Gewicht fällt [6].</p>	<p>für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität die weiteren Operationalisierungen <math>DAS28\ CRP \leq 3,2</math>, <math>DAS28\ ESR \leq 3,2</math> und <math>SDAI \leq 11</math> unterstützend heran, so wird der für die Operationalisierung über <math>CDAI \leq 10</math> beobachtete Vorteil für Upadacitinib + MTX gegenüber der Vergleichsintervention Adalimumab + MTX durch alle Auswertungen in der Größenordnung bestätigt. Zudem bekräftigen für die Operationalisierungen <math>CDAI \leq 10</math> und <math>SDAI \leq 11</math> die Sensitivitätsanalysen ohne Ersetzung von Patienten mit Therapiewechsel jeweils den Effekt bezüglich der statistischen Signifikanz.</p> <p>Unabhängig von der gewählten Operationalisierung erreichte in der Studie SELECT COMPARE zu Woche 26 unter Upadacitinib + MTX ein statistisch signifikant höherer Anteil an Patienten eine niedrige Krankheitsaktivität als unter einer Behandlung mit Adalimumab + MTX. In der Gesamtschau wird deshalb für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität ein Vorteil für Upadacitinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX abgeleitet.</p> <p><b>SELECT CHOICE</b></p> <p><i>Remission (<math>CDAI \leq 2,8</math>; <math>SDAI \leq 3,3</math>; boolesche Definition nach ACR/EULAR)</i></p> <p>Eine Remission – erhoben mittels des Clinical Disease Activity Index (CDAI) – wird als patientenrelevant betrachtet. Der CDAI ist ein klinisches Konstrukt, das sich aus Informationen zu druckschmerzhaften und</p>



Stellungnehmer: Galapagos

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>geschwollenen Gelenken und zur Krankheitsaktivität, die sowohl vom Patienten als auch vom Untersucher auf einer VAS angegeben werden, zusammensetzt. In die Berechnung des CDAI fließen Entzündungsparameter, wie beispielsweise CRP oder ESR, nicht mit ein. Daher wird die Erhebung von Effekten über den CDAI gegenüber Konstrukten, die Entzündungsparameter mit einschließen, insbesondere für Wirkstoffe mit direktem Einfluss auf Entzündungsparameter als besser geeignet angesehen.</p> <p>Eine Remission wird über das Erreichen eines <math>CDAI \leq 2,8</math> operationalisiert. Zu Woche 24 zeigt sich auf Basis des <math>CDAI \leq 2,8</math> in der Studie SELECT CHOICE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>In der booleschen Definition zeigt sich zu Woche 24 ebenfalls kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil für Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX.</p> <p>Für die klinische Remission operationalisiert über den <math>SDAI \leq 3,3</math> zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib + MTX.</p> <p>In der Gesamtschau wird für den Endpunkt Remission für Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX kein Vorteil abgeleitet, da keine über alle Operationalisierungen konsistenten Ergebnisse vorliegen.</p>

Stellungnehmer: Galapagos

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Niedrige Krankheitsaktivität (CDAI <math>\leq</math> 10; SDAI <math>\leq</math> 11; DAS28 ESR <math>\leq</math> 3,2; DAS28 CRP <math>\leq</math> 3,2)</i></p> <p>Eine niedrige Krankheitsaktivität – erhoben mittels des Clinical Disease Activity Index (CDAI) – stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Der CDAI ist ein klinisches Konstrukt, das sich aus Informationen zu druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken und zur Krankheitsaktivität, die sowohl vom Patienten als auch vom Untersucher auf einer VAS angegeben werden, zusammensetzt. Eine niedrige Krankheitsaktivität durch das Erreichen eines CDAI <math>\leq</math> 10 stellt ein patientenrelevantes Therapieziel dar. Analog zum Endpunkt Remission fließen in die Berechnung des CDAI Entzündungsparameter, wie beispielsweise CRP oder ESR, nicht mit ein.</p> <p>Für den Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität“ (CDAI <math>\leq</math> 10) zeigt sich in der Studie SELECT CHOICE zu Woche 24 insgesamt bei Berücksichtigung der gesamten Teilpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Interventionsarm Upadacitinib + MTX und dem Vergleichsarm Abatacept + MTX. Allerdings liegt für den CDAI <math>\leq</math> 10 eine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsaktivität zu Studienbeginn - definiert über den Schwellenwert des DAS28 CRP - für eine hohe Krankheitsaktivität vor. Für Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (DAS28 [CRP] <math>&gt;</math> 5,1) ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX, während für Patienten ohne hohe Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (DAS28 [CRP] <math>\leq</math> 5,1) keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen abzuleiten sind.</p>

Stellungnehmer: Galapagos

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der Effekt wird bezüglich der statistischen Signifikanz in den Sensitivitätsanalysen unter Verwendung alternativer Ersetzungsstrategien jeweils bestätigt.</p> <p>Der Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität wurde darüber hinaus in der Studie SELECT CHOICE zu Woche 24 über den SDAI, DAS28 CR, sowie den DAS28 ESR erhoben.</p> <p>Auch für den <math>SDAI \leq 11</math> liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsaktivität zu Studienbeginn - definiert über den Schwellenwert des DAS28 CRP - für eine hohe Krankheitsaktivität vor. Für Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (<math>DAS28 [CRP] &gt; 5,1</math>) ergibt sich zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Vorteil für Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX, während für Patienten ohne hohe Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (<math>DAS28 [CRP] \leq 5,1</math>) keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen abzuleiten sind. Dies stützt die für die „niedrige Krankheitsaktivität“ - operationalisiert über den CDAI - vorliegenden Ergebnisse.</p> <p>Die weiteren Operationalisierungen über <math>DAS28 CRP \leq 3,2</math> sowie über <math>DAS28 ESR \leq 3,2</math> zeigen jeweils statistisch signifikante, in ihrer Größenordnung vergleichbare Vorteile für Upadacitinib + MTX gegenüber der Vergleichsintervention Abatacept + MTX zu Woche 24 unabhängig von der Krankheitsaktivität zu Studienbeginn.</p> <p>Vor dem Hintergrund der gezeigten Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsaktivität in den beiden Operationalisierungen CDAI und SDAI ist es sachgerecht, bei der Ableitung des Zusatznutzens zwei Patientengruppen zu unterscheiden. Für Patienten mit hoher</p>

Stellungnehmer: Galapagos

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (DAS28 [CRP] > 5,1) wird in der Gesamtschau für den Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität“ ein Vorteil für Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX abgeleitet, während für Patienten ohne hohe Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (DAS28 [CRP] ≤ 5,1) kein Vorteil abgeleitet wird.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Galapagos:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 123 (PDF Seite 135), Zeile 18 ff	<p><b>Zu Fragestellung 1 – Teilschritt 1.3</b></p> <p><b>Spanne für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren</b></p> <p><i>„Die vom pU angesetzte Spanne für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren (Umkehrschluss ohne ungünstige Prognosefaktoren) beruht ausschließlich auf dem Anteil des positiven Rheumafaktors. Dadurch bleiben Patientinnen und Patienten, die weitere vom G-BA aufgeführte ungünstige Prognosefaktoren wie beispielsweise Gelenkerosionen oder Parameter der Akute-Phase-Reaktion erfüllen, unberücksichtigt. Die reine Fokussierung auf den Rheumafaktor ist als Prognosefaktor für die hier gewünschte Kategorisierung der Patientinnen und Patienten nicht als ausreichend einzuschätzen.“</i></p> <hr/> <p><u>Anmerkung</u></p> <p>Unseres Erachtens ist die Herangehensweise des pU, das Vorliegen des positiven Rheumafaktors (RF) als synonym mit dem Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren heranzuziehen, nachvollziehbar und gut begründet (Modul 3A, Seite 54 ff) [7].</p>	<p>Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Den Angaben werden Patientenzahlen zugrunde gelegt, die sich für Patientenpopulation a auf die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier unter Berücksichtigung aktuellerer Quellen zur Prävalenz stützen, während für die Patientenpopulationen b und c die Patientenzahlen aus den vorangegangenen Beschlüssen des G-BA im Indikationsgebiet rheumatoide Arthritis aus dem Jahr 2017 bzw. 2018<sup>1</sup> berücksichtigt werden. Die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation liegt in einer plausiblen Größenordnung, auch wenn diese Angaben für die einzelnen Fragestellungen mit Unsicherheiten versehen sind.</p>

<sup>1</sup> Beschluss vom 21. September 2017 zu Baricitinib; Beschluss vom 19. Oktober 2017 bzw. vom 1. November 2018 zu Tofacitinib; Beschluss vom 15. Februar 2018 zu Sarilumab.

Stellungnehmer: Galapagos:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der pU führt unter anderem aus, dass „Daten zum frühen Auftreten von Gelenkerosionen fehlen, genauso wie Daten zum Vorliegen von mehreren ungünstigen Prognosefaktoren gleichzeitig“. Im Gegensatz dazu ist aber, wie der pU weiter ausführt, das Vorliegen des RF bzw. von Anti-CCP-Antikörpern bei RA Patienten in Deutschland „in der aktuellen wissenschaftlichen Literatur gut dokumentiert“. Der pU zitiert ihm vorliegende, nicht öffentlich verfügbare, Daten aus der Kerndokumentation (Auswertungen der Kerndokumentation für den Arbeitskreis korporativer Mitglieder der DGRh sowie firmenspezifische Analysen [2017] [Referenz 46 in Modul 3A]) sowie Daten aus dem RABBIT-Register (Referenz 94 in Modul 3A) und der CAPEA-Studie (Referenz 82 in Modul 3A), wonach ein positiver RF bei 60,3 % (Referenz 46 und 94 in Modul 3A) bzw. 54,0 % der Patienten (Referenz 82 in Modul 3A) vorliegt. Als weiteren Beleg für den Stellenwert des positiven RF nennt der pU Untersuchungen an Kassendaten, die einen positiven RF bei 87 % aller Patienten feststellt, die sich in rheumatologischer Behandlung befanden (Referenz 87 in Modul 3A). Auf Basis der obengenannten Daten aus der Kerndokumentation und CAPEA Studie (60,3 % und 54,0 %) für Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, leitet der pU im Umkehrschluss auch die Spanne für Patienten ohne ungünstigen Prognosefaktoren ab, die sich rechnerisch mit 39,7 % - 46,0 % ergibt (Modul 3A, Seite 54 ff).</p>	

Stellungnehmer: Galapagos:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Das IQWiG sollte die Vorgehensweise und Begründung des pU zur ausschließlichen Verwendung des positiven RF als Synonym für das Vorliegen aller anderen ungünstigen Prognosefaktoren anerkennen. Es wäre begrüßenswert, wenn das IQWiG darlegen könnte, welche Datengrundlage(n) und Annahme(n) aus seiner Sicht zugrunde gelegt werden sollten, um den Anteil der Patienten mit bzw. ohne ungünstige Prognosefaktoren für die gewünschte Kategorisierung herzuleiten.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Smolen JS, Landewe RBM, Bijlsma JWW, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020.
2. Fiehn C, Holle J, Iking-Konert C, Leipe J, Weseloh C, Frerix M, et al. [S2e guideline: treatment of rheumatoid arthritis with disease-modifying drugs]. *Z Rheumatol*. 2018;77(Suppl 2):35-53. S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tofacitinib (Neubewertung nach Fristablauf). 2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5381/2018-11-01\\_AM-RL-XII\\_Tofacitinib-erneute-NB\\_D-357\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5381/2018-11-01_AM-RL-XII_Tofacitinib-erneute-NB_D-357_TrG.pdf). [Zugriff am: 24.05.2020]
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Baricitinib. 2017. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4555/2017-09-21\\_AM-RL-XII\\_Baricitinib\\_D-279\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4555/2017-09-21_AM-RL-XII_Baricitinib_D-279_TrG.pdf). [Zugriff am: 24.05.2020]
5. AbbVie Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V - Upadacitinib (RINVOQ®). Modul 4A. 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3484/2020-01-16\\_Modul4A-Upadacitinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3484/2020-01-16_Modul4A-Upadacitinib.pdf). [Zugriff am: 24.05.2020]
6. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(2):244-57.
7. AbbVie Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V - Upadacitinib (RINVOQ®). Modul 3A. 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3483/2020-01-16\\_Modul3A\\_Upadacitinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3483/2020-01-16_Modul3A_Upadacitinib.pdf). [Zugriff am: 24.05.2020]



## 5.9 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Datum	25. Mai 2020
Stellungnahme zu	Upadacitinib
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

### Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Prof. Dr. med. Klaus Krüger	
Prof. Dr. med. Matthias Schneider	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die medikamentöse Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA) hat in den vergangenen zwanzig Jahren zu enormen Fortschritten für den Outcome der betroffenen Patienten geführt. Allerdings bestehen nach wie vor beträchtliche Defizite. Als Therapieziel für die RA gilt heute sowohl in der aktuell gültigen deutschen Leitlinie (1) wie auch in der soeben erschienenen Neubearbeitung der europäischen Empfehlungen (2) die klinische Remission. Eine Remission wird in klassischen Zulassungsstudien für die Biologika (bDMARD) und JAK-Inhibitoren (tsDMARD) bisher in 20 - 30 % der Fälle erreicht, was zum Teil durch bereits lange Krankheitsdauer bei Studieneinschluss in vielen Fällen erklärbar ist (3). Bei Ausschöpfung aller therapeutischen Möglichkeiten wie frühem Behandlungsbeginn und mehrfachem Therapiewechsel erreichen aktuell etwa 70 % der Patienten letztlich das Therapieziel Remission (3). Es</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>werden also weitere wirksame DMARDs benötigt, die auch bei Patienten wirksam sind, die auf die bisher verfügbaren DMARDs nicht ausreichend angesprochen haben. Der JAK-Inhibitor Upadacitinib ist eine vor wenigen Monaten in Deutschland für die Behandlung der RA zugelassene Substanz, die sowohl im direkten Head-to-Head-Vergleich mit dem TNF-Inhibitor Adalimumab als bisherigem Therapie-Standard eine signifikant höhere Remissionsrate erreichte (4) als auch in einer kürzlich erschienenen Netzwerk-Metaanalyse bessere Remissionsraten als die vergleichbaren weiteren zugelassenen JAK-Inhibitoren aufwies (5). Er könnte somit dieses Defizit verringern.</p> <p>Im Rahmen des Arzneimittelneuordnungsgesetzes liegt jetzt eine Nutzenbewertung für Upadacitinib (rheumatoide Arthritis) gemäß § 35a SGB V vor (IQWiG-Berichte Nr. 908,</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels Rinvoq® mit dem Wirkstoff Upadacitinib. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:</p> <p>„zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. RINVOQ kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden.“</p> <p>Für die Nutzenbewertung wurden folgende Patientengruppen unterschieden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren<sup>2</sup> vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprachen oder diese nicht vertragen haben <ul style="list-style-type: none"> <li>a1) Upadacitinib in Monotherapie</li> <li>a2) Upadacitinib in Kombination mit MTX</li> </ul> </li> <li>b) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit</li> </ul>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Lit 6) vor, die Gegenstand der nachfolgenden Stellungnahme der DGRh ist.</p> <p>Das Ziel des vorliegenden Berichts war 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. Die Bewertung erfolgte für drei Patientengruppen, von denen für die erste (Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 csDMARD inklusive MTX ansprachen oder diese nicht vertragen haben) keine Daten vorlagen. Diese RA Population mit einem</p>	<p>biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist</p> <p>b1) Upadacitinib in Monotherapie b2) Upadacitinib in Kombination mit MTX</p> <p>c) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben</p> <p>c1) Upadacitinib in Monotherapie c2A) Upadacitinib in Kombination mit MTX; Patienten mit hoher Krankheitsaktivität [DAS28 CRP &gt; 5,1] c2B) Upadacitinib in Kombination mit MTX; Patienten ohne hohe Krankheitsaktivität [DAS28 CRP ≤ 5,1]</p> <p><u>Patientengruppe a1)</u> Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens keine Daten vor. Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren<sup>2</sup> vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>csDMARD als Vortherapie wird leitliniengemäß (1) zunächst mit einem zweiten csDMARD- (bzw. csDMARD-Kombi-)behandelt. Diese spezielle Situation war keine Indikation in den Zulassungsstudien. Für die beiden anderen Patientengruppen (erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetisch hergestellten DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist sowie erwachsene Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs) liegen Daten aus zwei Studien vor, die auch bewertet wurden:</p> <p>a) SELECT COMPARE, eine 3-armige, randomisierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von Upadacitinib mit Adalimumab und Placebo, jeweils in Kombination mit MTX (4) für die Patientengruppe 2.</p>	<p>(klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprechen oder diese nicht vertragen haben, ist der Zusatznutzen für Upadacitinib als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p><u>Patientengruppe a2)</u> Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens keine Daten vor. Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren<sup>2</sup> vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprechen oder diese nicht vertragen haben, ist der Zusatznutzen für Upadacitinib in Kombination mit MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p><u>Patientengruppe b1)</u> Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit) bestimmt. Für diese Patientengruppe</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>b) SELECT CHOICE, eine bisher unpublizierte randomisiert-kontrollierte Studie, in der Upadacitinib + csDMARDs mit Abatacept + csDMARDs verglichen wurde, für die Patientengruppe 3.</p> <p>ad a) Anhand der Ergebnisse von SELECT COMPARE wurde der Zusatznutzen von Upadacitinib (UPA) im Vergleich zu Adalimumab (ADA) jeweils in Kombination mit Mtx ermittelt. Studienauswertungen erfolgten zu den Studienzeitpunkten Woche 12 (u.a. die primären Endpunkte Anteil der Patienten mit DAS 28-Remission bzw. Erreichen der ACR 20-Response), Woche 26, Woche 48 und Woche 72. In der Nutzenbewertung wurden die W26-Daten herangezogen, da in W48 viele Patienten in einen Rescue-Arm gewechselt waren und ein Verzerrungspotenzial gesehen wurde.</p>	<p>legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Upadacitinib als Monotherapie keine Daten vor. Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist, ist der Zusatznutzen für Upadacitinib als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p><u>Patientengruppe b2)</u> Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit) bestimmt.</p> <p>Für diese Patientengruppe liegen für den Vergleich von Upadacitinib + MTX mit Adalimumab+MTX die Ergebnisse direktvergleichenden Studie SELECT COMPARE zu Woche 26 vor.</p> <p>Zusammenfassend zeigen sich anhand der vorgelegten Daten in der Kategorie Morbidität für die Remission, niedrige Krankheitsaktivität und Fatigue statistisch signifikante Vorteile für Upadacitinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX. Für den körperlichen Funktionsstatus (HAQ-DI) ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Upadacitinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX, der sich in der Sensitivitätsanalyse nicht bestätigt. Für</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In den W26-Resultaten der Studie ergaben sich in der Auswertung durch das IQWiG mit Ausnahme der Endpunkt-Kategorie Nebenwirkungen für alle anderen Kategorien ausschließlich positive Effekte von UPA+Mtx im Vergleich mit ADA+Mtx. Hinweise für einen Zusatznutzen fanden sich insbesondere in den für diese Indikation zentralen Endpunkten klinische Remission und niedrige Krankheitsaktivität. Zusätzlich ergaben sich Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bei der Gesamtmortalität und beim körperlichen Funktionsstatus (gemessen mit dem Health Assessment Questionnaire). Auch bei weiteren Endpunkten zeigte sich die Kombi UPA+Mtx statistisch signifikant besser, so bei der Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke, beim Schmerz auf der visuellen Analogskala, bei der Einschätzung der</p>	<p>die Morbiditätseindpunkte Anzahl druckschmerzhafter Gelenke, Schmerzen, patientenberichtete Krankheitsaktivität und Schwere der Morgensteifigkeit liegen jeweils statistisch signifikante Effekte zugunsten von Upadacitinib + MTX vor, deren klinische Relevanz jedoch nicht mit hinreichender Sicherheit beurteilbar ist. Für die Endpunkte Gesundheitszustand, Anzahl geschwollener Gelenke und Dauer der Morgensteifigkeit zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Upadacitinib + MTX und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab + MTX. In der Kategorie der Lebensqualität zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Upadacitinib + MTX im körperlichen Summenscore des SF-36v2, der sich in der Sensitivitätsanalyse nicht bestätigt, wohingegen sich im psychischen Summenscore des SF-36v2 für Upadacitinib + MTX zu Woche 26 weder ein Vor-, noch ein Nachteil gegenüber Adalimumab + MTX ergibt. In der Kategorie der Nebenwirkungen lassen sich für Upadacitinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX insgesamt zu Woche 26 keine Vor- oder Nachteile ableiten.</p> <p>In der Gesamtschau liegen für Upadacitinib + MTX zu Woche 26 in der Morbidität sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36 körperlicher Summenscore) ausschließlich Vorteile vor, denen keine Nachteile in anderen Kategorien entgegenstehen. Folglich wird für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis, die erstmalig für eine bDMARD- bzw. tsDMARD-Therapie in Frage kommen, für Upadacitinib in Kombination mit MTX ein Anhaltspunkt für einen</p>



Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Krankheitsaktivität durch den Patienten, bei Fatigue und bei Morgensteifigkeit.</p> <p>In der Gesamtbewertung kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass es in der Studie SELECT-COMPARE Hinweise für einen beträchtlichen Zusatznutzen der Kombi UPA+Mtx im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ADA+Mtx gibt. Diese Einschätzung wird von der Fachgesellschaft geteilt: an allen ausgewerteten Studienzeitpunkten erwies sich die Kombi UPA+Mtx in nahezu allen erfassten Endpunkten als überlegen und bot damit erhebliche Vorteile im Vergleich zum bisherigen „Goldstandard“ der bDMARD-Therapie ADA + Mtx.</p> <p>ad b) In der Fragestellung 3 (unzureichendes Ansprechen oder Unverträglichkeit auf Vorbehandlung mit einem oder</p>	<p>beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab + MTX abgeleitet.</p> <p><u>Patientengruppe c1)</u> Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA der Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab 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 bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Upadacitinib als Monotherapie keine Daten vor. Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben, ist der Zusatznutzen für Upadacitinib als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p><u>Patientengruppe c2A)</u> Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA der Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs) wurde die bisher unpublizierte Studie SELECT CHOICE mit Vergleich UPA+csDMARDs vs. Abatacept (=ABA)+csDMARDs zur Bewertung herangezogen. 438 von 657 Patienten in dieser randomisierten Studie wurden labelgerecht in Kombination mit Mtx behandelt (für die Kombination mit anderen csDMARDs besteht weder für UPA noch für ABA eine Zulassung). Diese Subpopulation ging dementsprechend in die Auswertung des IQWiG ein.</p> <p>In der Gesamtpopulation bot UPA in dieser Studie sowohl nach 12 als auch nach 24 Wochen jeweils Vorteile im Vergleich zu ABA, die bei fast allen Wirksamkeits-Parametern signifikant waren. Insbesondere war die Rate an DAS 28-CRP-Remission und -LDA signifikant höher: z.B. Remissionsrate nach 12 Wochen 30 % vs. 13.3 %, nach 24 Wochen bei 45.9 vs. 31.4 %. Die IQWiG-</p>	<p>Infliximab 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 bestimmt.</p> <p>Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer zum Vergleich von Upadacitinib mit Abatacept, jeweils in Kombination mit MTX, die Ergebnisse einer Teilpopulation der direkt-vergleichenden Phase-III-Studie SELECT CHOICE vor.</p> <p>Zusammenfassend zeigt sich in der Mortalität zu Woche 24 kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Kategorie Morbidität zeigen sich zu Woche 24 insgesamt für Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zu Studienbeginn [DAS28 CRP &gt; 5,1] in dem Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität über alle Operationalisierungen hinweg, darunter insbesondere für die Operationalisierung über den CDAI statistisch signifikante Vorteile für Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX. Für die Endpunkte Schwere der Morgensteifigkeit und Gesundheitszustand liegen Effekte zugunsten von Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX vor, deren klinische Relevanz jedoch nicht mit hinreichender Sicherheit beurteilbar ist. In den weiteren Morbiditätsendpunkten Fatigue, körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI), Anzahl druckschmerzhafter und geschwollener Gelenke, Schmerzen, patientenberichtete Krankheitsaktivität und für die Dauer der Morgensteifigkeit zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bewertung erfolgte ausschließlich für den Zeitpunkt W24. Für die Einschätzung der Remission wurden CDAI, SDAI und Boolesche Remission bewertet. Hierbei erwies sich UPA nur für den SDAI als signifikant überlegen. Bei Analyse von Subpopulationen bot UPA im CDAI eine signifikante Überlegenheit bei einem Alter <math>\geq 65</math> Jahre, woraus ein Hinweis für einen Zusatznutzen abgeleitet wird. Die gleichen Parameter wurden für den Endpunkt LDA bewertet. Auch hier lagen signifikante Vorteile für UPA im SDAI vor, dazu auch im CDAI für die Subpopulation mit hoher Krankheitsaktivität zu Studienbeginn, was ebenfalls als Hinweis für einen Zusatznutzen gewertet wurde. Statistisch signifikante Vorteile für UPA ergaben sich bezüglich Morgensteifigkeit und Gesundheitszustand, gemessen mit dem EQ-5D VAS. Ihr Ausmaß wurde vom IQWiG als zu gering beurteilt, um einen Zusatznutzen zu belegen.</p>	<p>Unterschiede zwischen Upadacitinib + MTX und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Abatacept + MTX. Aus dem statistisch signifikanten Unterschied von Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX im Endpunkt Remission operationalisiert über den <math>SDAI \leq 3,3</math> wird kein Vorteil abgeleitet, da sich dies nicht in anderen Operationalisierungen bestätigt. In den Kategorien der Lebensqualität und Nebenwirkungen zeigen sich zu Woche 24 jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Upadacitinib + MTX und Abatacept + MTX.</p> <p>In der Gesamtschau ergeben sich in der hier relevanten Teilpopulation zu Woche 24 ausschließlich positive Effekte für Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX, denen keine Nachteile gegenüberstehen. Folglich wird für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben, für Upadacitinib in Kombination mit MTX für Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (DAS28 [CRP] <math>&gt; 5,1</math>) ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Abatacept + MTX abgeleitet.</p> <p><u>Patientengruppe c2B)</u> Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA der Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusammenfassend sieht das IQWiG für diese 3. RA Population einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für die Kombi UPA+Mtx im Vergleich zu ABA+Mtx. Aus klinischer Sicht ist in dieser „Negativselektion“ von RA Patienten, eine 50% größere Chance zumindest eine LDA zu erreichen, von größerem Nutzen.</p> <p>Im Versorgungsalltag spielt die Möglichkeit, bDMARDs oder tsDMARDs in Monotherapie, d.h. ohne Kombi mit Mtx einzusetzen eine wichtige Rolle. Mtx ist nicht allzu selten kontraindiziert oder frühzeitig unverträglich, im Krankheitsverlauf entwickeln vielen Patienten eine Unverträglichkeit. Andere csDMARDs sind für die Kombi mit bDMARDs oder tsDMARDs nicht zugelassen. Das führt dazu, dass mindestens ein Drittel der bDMARD- und tsDMARD-Patienten monotherapeutisch behandelt werden</p>	<p>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 bestimmt.</p> <p>Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer zum Vergleich von Upadacitinib mit Abatacept, jeweils in Kombination mit MTX, die Ergebnisse einer Teilpopulation der direkt-vergleichenden Phase-III-Studie SELECT CHOICE vor.</p> <p>Zusammenfassend zeigt sich in der Mortalität zu Woche 24 kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In dem Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität wird für Patienten ohne hohe Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (DAS28 [CRP] ≤ 5,1) insgesamt kein Vorteil abgeleitet. Für die Endpunkte Schwere der Morgensteifigkeit und Gesundheitszustand liegen Effekte zugunsten von Upadacitinib+MTX gegenüber Abatacept+MTX vor, deren klinische Relevanz jedoch nicht mit hinreichender Sicherheit beurteilbar ist. In den weiteren Morbiditätsendpunkten Fatigue, körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI), Anzahl druckschmerzhafter und geschwollener Gelenke, Schmerzen, patientenberichtete Krankheitsaktivität und für die Dauer der Morgensteifigkeit ergeben sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Upadacitinib+MTX und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Abatacept + MTX. Aus dem statistisch signifikanten Unterschied von Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX im Endpunkt Remission operationalisiert über den SDAI ≤ 3,3 wird kein</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(7). Deswegen ist eine Bewertung von neuen bDMARDs oder tsDMARDs als Monotherapie wichtig.</p> <p>Für UPA liegen dazu eine randomisiert-kontrollierte Studie (SELECT-MONOTHERAPY,8) und eine post-hoc-Analyse (aus zwei Phase 3-Studien mit 1114 Patienten, 9) vor. Diese beiden Datensätze sind vom IQWiG nicht bewertet worden, da sie nicht benannten Bewertungskriterien entsprachen. Um den Zusatznutzen von UPA bestmöglich einzuschätzen, sollte der Aspekt der Monotherapie aus Sicht der DGRh für die komplette Bewertung des Nutzens der Substanz mitberücksichtigt werden.</p> <p>Zusammenfassend schätzt die DGRh Upadacitinib als wichtige Bereicherung der Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit RA ein.</p>	<p>Vorteil abgeleitet, da sich dies nicht in anderen Operationalisierungen bestätigt. In den Kategorien der Lebensqualität und Nebenwirkungen zeigen sich zu Woche 24 jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Upadacitinib + MTX und Abatacept + MTX.</p> <p>In der Gesamtschau zeigen sich in der hier relevanten Teilpopulation zu Woche 24 für Patienten ohne hohe Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (DAS28 [CRP] ≤ 5,1) insgesamt für Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX in allen Kategorien weder Vorteile, noch Nachteile. Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben, ist der Zusatznutzen für Upadacitinib + MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Abatacept + MTX für Patienten ohne hohe Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (DAS28 [CRP] ≤ 5,1) nicht belegt.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Fiehn C, Holle J, Iking-Konert C et al. S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten. Z Rheumatol 2018; 77 (Suppl 2) 35 - 53.
2. Smolen JS, Landewe RBM, Bijlsma JWJ et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. Ann Rheum Dis 2020; 79: 685 - 699.
3. Aletaha D, Smolen JS Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis. A Review. JAMA 2018; 320: 1360 - 1372.
4. Fleischmann RM, Genovese MC, Enejosa JV et al. Safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis over 48 weeks with switch to alternate therapy in patients with insufficient response. Ann Rheum Dis 2019; 78: 1454 - 1462.
5. Pope J, Sawant R, Tundia N et al. Comparative Efficacy of JAK Inhibitors for Moderate- To-Severe Rheumatoid Arthritis: A Network Meta-Analysis. Adv Ther 2020; 37: 2356 - 2372.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Nutzenbewertung Upadacitinib (Rheumatoide Arthritis). IQWiG-Berichte Nr. 908, 29.4.2020.
7. Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin: Ergebnisse der Kerndokumentation 2017. Bisher unpubliziert, zugänglich über [https://www.drfg.de/wp-content/uploads/Ergebnisse\\_Kerndokumentation\\_2018.pdf](https://www.drfg.de/wp-content/uploads/Ergebnisse_Kerndokumentation_2018.pdf)
8. Smolen JS, Pangan AL, Emery P et al. Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study. Lancet 2019; 393: 2303 - 2311.
9. Buch MH, Wells AF, Rubbert-Roth A et al. A Comparative Analysis of Upadacitinib Monotherapy and Upadacitinib Combination Therapy for the Treatment of Rheumatoid Arthritis from Two Phase 3 Trials. Arthritis Rheum 2019; 71 (suppl 10), Abstr. 511.

## 5.10 Stellungnahme der Amgen GmbH

Datum	25.05.2020
Stellungnahme zu	Upadacitinib/ Rinvoc <sup>®</sup>
Stellungnahme von	Amgen GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-	
-	
-	



## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 7	<p>Anmerkung:</p> <p><b>IQWiG Nutzenbewertung:</b></p> <p><i>„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.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Therapiewechsel in der Studie SELECT COMPARE erfolgten nach Protokoll und unter Aufrechterhaltung der Verblindung. Ein Therapiewechsel erfolgte dabei, wenn beim jeweiligen Patienten keine weitere Verbesserung der Krankheitsaktivität zu erwarten war. Dieses Vorgehen steht im Einklang mit den zugrundeliegenden Fachinformationen und den aktuellen Leitlinienempfehlungen (Fiehn et al. 2018, AbbVie Deutschland GmbH &amp; Co. KG 2019, AbbVie Deutschland GmbH &amp; Co. KG 2020). Daher ergibt sich, unabhängig vom Anteil der Patienten, die die Therapie wechselten, kein höheres Verzerrungspotential. In die Nutzenbewertung sollten daher alle Auswertungen (bis zu Woche 48) herangezogen werden.</p>	<p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Mit der Studie SELECT COMPARE liegt für die Bewertung des Zusatznutzens eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie vor.</p> <p>Das Verzerrungspotenzial wird aufgrund des hohen Anteils von Patienten mit Therapiewechsel oder –abbruch für alle Endpunkte zur Mortalität, Morbidität (ausgenommen klinische Remission), gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen als hoch eingestuft. Für den Endpunkt klinische Remission liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor.</p> <p>Darüber hinaus resultieren aus den in der SELECT COMPARE-Studie gewählten Studiendesign Unsicherheiten für die Beurteilung des Zusatznutzens. Auch die für die Nutzenbewertung vorgelegten Ersetzungsstrategien sowie Sensitivitätsanalysen können die vorhandenen Unsicherheiten auf die Aussagesicherheit der Ergebnisse nicht mit hinreichender Sicherheit ausräumen. Dies ist insbesondere für den Morbiditätsendpunkt körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) sowie für die Erhebung der Lebensqualität (SF-36 körperlicher Summenscore) der Fall, bei denen die Sensitivitätsanalysen das Ergebnis nicht bestätigt haben.</p>

Stellungnehmer: Amgen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Die beschriebenen Unsicherheiten rechtfertigen in der Gesamtschau eine Herabstufung der Aussagesicherheit, so dass von einem Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ausgegangen wird.
S. 8	<p>Anmerkung:</p> <p><b>IQWiG Nutzenbewertung:</b> <u>„Druckschmerzhafte Gelenke</u></p> <p><i>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 &lt; 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.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aus der Argumentation des IQWiG wird nicht ersichtlich, warum bei geschwollenen Gelenken nur Unterschiede ab &gt; 1 Gelenk als relevant gewertet werden sollen. Es konnte dabei nicht nachvollzogen werden, welche Basis der Argumentation zu Grunde</p>	<p>SELECT COMPARE</p> <p><i>Anzahl druckschmerzhafter Gelenke</i></p> <p>In den Studien wurden 68 Gelenke auf Druckschmerzhaftigkeit untersucht. Mittels einer 2-Punkte-Skala wurde der Grad des Druckschmerzes der Gelenke ermittelt und die Auswertung u.a. auf Basis von 28 Gelenken durchgeführt. Die vorgelegten Responderanalysen zur Responseschwelle von <math>\leq 1</math> Gelenk werden nicht herangezogen. Für den Endpunkt „druckschmerzhafte Gelenke“ zeigt sich zu Woche 26 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 &lt; 1 Gelenk ein. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt klinisch relevant ist. Dies bestätigt sich in der Sensitivitätsanalyse, die auch keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigt.</p>

Stellungnehmer: Amgen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	liegt. Daher ist der statistisch signifikante Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib + MTX in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.	<p><i>Anzahl geschwollener Gelenke</i></p> <p>In den Studien wurden 66 Gelenke auf Schwellung untersucht. Mittels einer 2-Punkte-Skala wurde der Grad der Schwellung der Gelenke ermittelt. Für die auf 28 Gelenken basierende Auswertung lässt sich zu Woche 26 auf Basis der Mittelwertdifferenzen kein statistisch signifikanter Effekt von Upadacitinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX feststellen.</p>
S. 9	<p>Anmerkung:</p> <p><b>IQWiG Nutzenbewertung:</b></p> <p><u>„Fatigue (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue [FACIT-Fatigue])</u></p> <p><i>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.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der vorliegende Effekt ist statistisch signifikant und patientenrelevant (56,4 % vs. 46,2 % RR: 1,22 [1,07; 1,40]; p = 0,004). Die Ergebnisse des FACIT-Fatigue sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Relevanz und daher heranzuziehen.</p>	<p>SELECT COMPARE</p> <p><i>Fatigue (Verbesserung FACIT-F um <math>\geq 4</math> Punkte)</i></p> <p>Die FACIT-Fatigue-Skala ist ein validiertes Selbsterhebungsinstrument, das zur Messung der Fatigue bei Patienten mit chronischer Erkrankung entwickelt wurde. 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). Für den patientenrelevanten Endpunkt Fatigue zeigt sich für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um <math>\geq 4</math> Punkte zu Woche 26 in der Studie SELECT COMPARE ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Upadacitinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX.</p>

## Literaturverzeichnis

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2019). Fachinformation Humira®.
2. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2020). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Upadacitinib/ Rinvoq®.
3. Fiehn, C., Holle, J., Iking-Konert, C., Leipe, J., Weseloh, C., Frerix, M., et al. (2018). S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten. Zeitschrift für Rheumatologie 77(2): 35-53.

## 5.11 Stellungnahme der Medac GmbH

Datum	25.05.2020
Stellungnahme zu	Upadacitinib / Rinvocq® (2020-02-01-D-509)
Stellungnahme von	Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1) Der pharmazeutische Unternehmer Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH nimmt Stellung zum Nutzenbewertungsverfahren des Wirkstoffs Upadacitinib als pharmazeutischer Hersteller der Wirkstoffe bzw. Arzneimittel</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leflunomid (Leflunomid medac) [1],</li> <li>• Methotrexat (metex®, Trexject®, MTX medac, Methotrexat medac) in den Darreichungsformen Tabletten, Injektionslösung, Fertigspritze und Fertigen [2] [3] [4] [5] [6],</li> <li>• Sulfasalazin (Sulfasalazin medac) [7],</li> </ul> <p>allesamt zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis zugelassen.</p> <p>Die vorgenannten Wirkstoffe werden in dem zur Bewertung eingereichten Dossier des pharmazeutischen Unternehmers AbbVie Deutschland GmbH &amp; Co. KG [8] [9] [10] [11], in den entsprechenden G-BA Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie [12] und im entsprechenden IQWiG-Bericht [13] angeführt.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>2) Trotz der erfreulichen zeitlichen Nähe sowie Umfang und Tiefe der systematischen Literaturrecherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie [12] möchte Medac die Ergänzung und Bewertung folgender zusätzlicher Literatur durch den G-BA beantragen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Smolen JS et al., EULAR recommendations for the management of Rheumatoid Arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. Annals of the Rheumatic Diseases 2020 [14].</li> </ul>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen und auf die Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Tragenden Gründen verwiesen.</p>

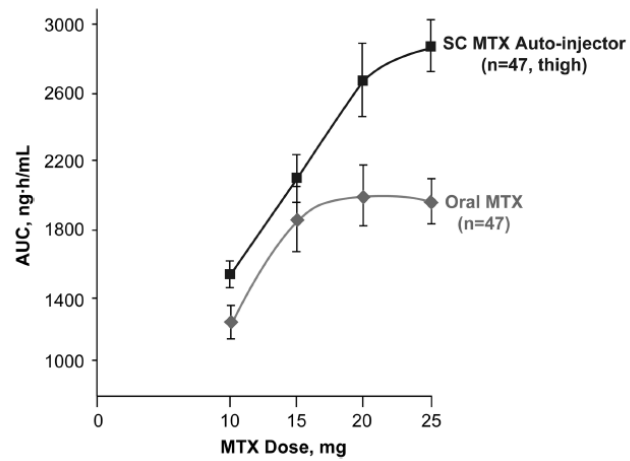
Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3) Für die durch den Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte Fragestellung 1 für Upadacitinib (Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD, inklusive MTX ansprachen oder diese nicht vertragen haben) hat der pharmazeutische Hersteller AbbVie keine Evidenz für einen direkten Vergleich identifiziert und beansprucht deshalb keinen Zusatznutzen <b>[8]</b>.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>4) Wann für die Patientenpopulation der Fragestellung 1 (siehe Punkt 3) und der Fragestellung 2 der Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs beziehungsweise tsDMARDs angezeigt ist, sollte nach Einschätzung von Medac sowohl mit der aktualisierten europäischen als auch deutschen Behandlungsleitlinie erfolgen <b>[14] [15]</b>.</p> <p>Die aktualisierten EULAR Empfehlungen lauten zum angemessenen therapeutischen Einsatz von Methotrexat: „Methotrexate (MTX) should be part of the first treatment strategy“ Und in demselben Abschnitt darüber hinaus präziser: MTX “should be escalated to a weekly dose of about 0.3 mg/kg and that this escalation should be done within 4–6 weeks.“ <b>[14]</b> Dies bedeutet gemäß Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2017 mittels Onlineabfrage am 25.05.2020 bei einem durchschnittlichen erwachsenen weiblichen Körpergewicht von 68,7 kg eine Methotrexatdosierung von 20,6 mg/w und bei einem durchschnittlichen erwachsenen männlichem Körpergewicht von 85 kg eine Methotrexatdosierung von 25,5 mg/w.</p> <p>Die DGRh Empfehlungen lauten zum angemessenen therapeutischen Einsatz von Methotrexat <b>[15]</b>: „Wenn nach spätestens 12 Wochen unter <i>optimierter Starttherapie</i> noch kein adäquates Therapieansprechen bzw.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen und auf die Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Tragenden Gründen verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wenn spätestens nach 24 Wochen noch keine Remission erreicht werden konnte, muss die Therapie angepasst werden“.</p> <p>„Als optimale Startdosis werden bei fehlenden Kontraindikationen 15 mg/Woche empfohlen, ...“. „Eine rasche Dosissteigerung bis auf 25 mg/Woche scheint nach neueren Studiendaten bei fehlenden Gegenanzeigen [...] möglich und erhöht die Wirksamkeit bei nur geringen Verträglichkeitsproblemen.“</p> <p>„Wegen Resorptionsproblemen bei einem Teil der Patienten und eingeschränkter Bioverfügbarkeit oberhalb 15 mg bei oraler Applikation [...] erscheint ein Beginn der MTX-Therapie in parenteraler Form (üblicherweise subkutan) vorteilhaft.“ „Bei erfolglosem Beginn mit einer oralen MTX-Therapie sollte vor einem Substanzwechsel noch ein Versuch mit subkutaner Applikation gemacht werden“.</p> <p>„Die MTX-Gabe sollte standardmäßig durch Folsäure-Substitution (einmalig 5 (-10) mg ca. 24h nach der MTX-Gabe) begleitet werden.“</p>	
<p>5) Damit folgen sowohl die europäische als auch deutsche Behandlungsleitlinie <b>[14] [15]</b> den neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen, dass Methotrexat schnell in der Dosierung eskaliert werden sollte und insbesondere parenterales Methotrexat in der Behandlung von Autoimmunerkrankungen besser bioverfügbar ist, eine höhere Wirksamkeit erzielt und zudem besser verträglich ist <b>[16] [17] [18] [19]</b>.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen und auf die Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Tragenden Gründen verwiesen.</p>



Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 <p>AUC, ng·h/mL</p> <p>MTX Dose, mg</p> <p>SC MTX Auto-injector (n=47, thigh)</p> <p>Oral MTX (n=47)</p> <p>Eine höhere Effektivität mit der subkutanen Gabe von Methotrexat bei Dosierungen <math>\leq 15</math>mg/Woche darf daher inzwischen als etabliert gelten [17] und entspricht damit dem Verständnis eines optimalen Einsatzes dieser ‚anchor drug‘ gemäß der Behandlungsleitlinien.</p>	
<p>6) Medac vermisst daher die Berücksichtigung der optimierten Starttherapie sowohl in der Herleitung der Patientenpopulationen des pharmazeutischen Herstellers als auch in der Kritik durch das IQWiG. Die in dieser Nutzenbewertung dargelegte Patientenpopulationen A und B erscheinen Medac daher unter Berücksichtigung einer angemessenen ‚Basistherapie‘ maßlos überschätzt.</p> <p>Deshalb möchte Medac an dieser Stelle ausdrücklich zusammenfassend zitieren: „MTX wird vorzugsweise subkutan in einer mittleren Startdosis von 15 mg wöchentlich verwendet.“ [20]</p>	<p>Für Methotrexat liegt sowohl für die orale als auch für die parenterale Darreichungsform eine Festbetragsgruppe der Stufe 1 vor. Von den zur Verfügung stehenden Darreichungsformen wird in der Aufstellung der Kosten die wirtschaftlichste Option dargestellt.</p>

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Medac

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

- [1] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation Leflunomid medac 20 mg Filmtabletten, Wedel Juni 2017
- [2] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex<sup>®</sup> PEN Injektionslösung im Fertigpen, Wedel März 2020
- [3] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex<sup>®</sup> 50 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze, Wedel August 2019
- [4] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex<sup>®</sup> Injektionslösung 7,5 mg/ml, Wedel Oktober 2019
- [5] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex<sup>®</sup> Tabletten, Wedel Januar 2020
- [6] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation Trexject<sup>®</sup> 10 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze, Wedel August 2019
- [7] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation Sulfasalazin medac 500 mg magensaftresistente Filmtabletten, Wedel Oktober 2019
- [8] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Pfizer Pharma GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Upadacitinib (Rinvoq<sup>®</sup>). Modul 1, o.O. 2020
- [9] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Pfizer Pharma GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Upadacitinib (Rinvoq<sup>®</sup>). Modul 2, o.O. 2020
- [10] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Pfizer Pharma GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Upadacitinib (Rinvoq<sup>®</sup>). Modul 3a, o.O. 2020
- [11] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Pfizer Pharma GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Upadacitinib (Rinvoq<sup>®</sup>). Modul 4a, o.O. 2020
- [12] Gemeinsamer Bundesausschuss, Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: Upadacitinib, o.O. 2019
- [13] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Upadacitinib (rheumatoide Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V (Ablauf der Befristung). Dossierbewertung, Köln 2020 (= IQWiG-Berichte Nr. 908)
- [14] Smolen JS et al., EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2020;79:685-699
- [15] Fiehn C et al., S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten. *Z Rheumatol.* 2018;77(Suppl 2):35-53
- [16] O'Connor A et al., The rapid kinetics of optimal treatment with subcutaneous methotrexate in early inflammatory arthritis: an observational study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17:364
- [17] Schiff MH et al., Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses  $\geq 15$  mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1549-1551
- [18] Pichlmeier U, Heuer KU, Subcutaneous administration of methotrexate with a prefilled autoinjector pen results in a higher relative bioavailability compared with oral administration of methotrexate. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32:563-571

- [19] Borman P et al., Letter to the Editor. Subcutaneous (SC) Methotrexate (MTX) is Better and Well-Tolerable than Oral MTX in Rheumatoid Arthritis Patients, Switched from Oral to SC Administration Due to Gastrointestinal Side Effects. *Open Rheumatol J.* 2014;8:18-19
- [20] Krüger K., Medikamentöse Therapie der rheumatoiden Arthritis und ihrer Komorbiditäten. *Internist.* 2018;59:341-351

## 5.12 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	20. Mai 2020
Stellungnahme zu	Upadacitinib / RINVOQ®
Stellungnahme von	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: *Sanofi-Aventis Deutschland GmbH*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Upadacitinib ist ein synthetischer niedermolekularer Adenosintriphosphat-(ATP)-kompetitiver Inhibitor, der bestimmte Januskinasen inhibiert. Upadacitinib ist zugelassen zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Upadacitinib kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden.</p> <p>Die AbbVie Deutschland GmbH hat am 01.02.2020 ein Nutzendossier nach § 35a SGB V eingereicht. Die Nutzenbewertung durch das IQWiG wurde am 04.05.2020 veröffentlicht.</p> <p>Fragestellungen der Nutzenbewertung von Upadacitinib umfassten:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 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)</li><li>• Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetisch hergestellten DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist</li><li>• Fragestellung 3: erwachsene Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs</li></ul>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: *Sanofi-Aventis Deutschland GmbH*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH nimmt als Zulassungsinhaber von Sarilumab (Kevzara®) nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Upadacitinib (Rinvoq®).	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: *Sanofi-Aventis Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.52	<p><b>Endpunkte Fatigue als schwerwiegendes Symptom anerkennen</b></p> <p>Zitat: „Der Endpunkt Fatigue (erhoben über den FACIT-Fatigue) wird daher abweichend vom pU der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.“</p> <p>Anmerkung: Aus Sicht von Sanofi stellt Fatigue/Erschöpfung ein schwerwiegendes Symptom dar, welches die Patientinnen und den Patienten gravierend in ihrem täglichen Leben und in der Fähigkeit ihre Aktivitäten zu verrichten beeinträchtigt und damit eine starke Belastung darstellt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Anerkennung von Fatigue als schwerwiegendes Symptom</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.
	<p>Anmerkung:</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	



Stellungnehmer: *Sanofi-Aventis Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

**D. Anlagen**

**1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Wirkstoff Upadacitinib**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 8. Juni 2020  
von 10.00 Uhr bis 10.53 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum) #

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, seien Sie herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA, heute virtuell. Wir sind im §-35a-Verfahren: erste Anhörung zu Rinvoq zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. April 2020, über die wir in der kommenden Stunde diskutieren wollen. Geschäftsleitender Hinweis: Wenn sich jemand zu Wort melden möchte, dann bitte im Chat per X ein entsprechendes Signal geben, damit wir das hier auch adäquat erfassen können.

Zur Dossierbewertung des IQWiG hat zum einen der pharmazeutische Unternehmer, AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, eine Stellungnahme abgegeben, zum anderen von den Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie. Außerdem gibt es Stellungnahmen von weiteren pharmazeutischen Unternehmen, so Sanofi-Aventis Deutschland, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Lilly Deutschland GmbH, Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate, Novartis Pharma GmbH, Amgen GmbH, Gilead Sciences GmbH, Galapagos Biopharma Germany GmbH und MSD Sharp & Dohme GmbH, sowie seitens der Verbände vom Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst, da wir auch hier Wortprotokoll führen, die Anwesenheit der Teilnehmer kontrollieren, damit das entsprechend auch festgehalten werden kann. Für den pharmazeutischen Unternehmer AbbVie müssten anwesend sein Frau Dr. Claes, Herr Dr. Holland, Frau Schmidt-Manzke – der Name hat sich geändert, ist ergänzt worden; Sie haben geheiratet, herzlichen Glückwunsch – und Frau Dr. Sternberg – ja –, für die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie Herr Professor Dr. Krüger – jawohl. Herr Schneider hat abgesagt; er war ursprünglich auch gemeldet. Für Amgen müssten Herr Dornstauder und Herr Oberstedt da sein – ja –, Frau Urbisch und Herr Dr. Zehendner für Boehringer – ja –, Herr Danzl und Herr Dr. Rosin für Galapagos – ja –, dann Herr Privatdozent Dr. Orzechowski und Frau Dr. Prasad für Gilead – ja –, Frau Schlöbe und Herr Dr. Zschocke für Lilly – jawohl –, Herr Bahr und Herr Dr. Erdmann für Medac – jawohl –, Frau Dr. Steck und Frau Dr. Löffler für MSD – jawohl –, Herr Dr. Kress und Herr Dr. Rauser für Novartis – ja –, Herr Kuhlmann und Frau Dr. Scheumann für Sanofi – ja – und Herr Dr. Werner für den vfa. – Dann müssten wir alle haben. Ist noch jemand in der Leitung, der sich illegal zugeschaltet hat und sich gleichwohl outen möchte? – Niemand, okay.

Dann möchte ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, die aus seiner Sicht wichtigen Punkte zur Dossierbewertung des IQWiG einzuführen. Anschließend würden wir dann in die übliche Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer beginnt? – Frau Manzke, bitte.

**Frau Manzke (AbbVie):** Schönen guten Morgen! – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir freuen uns, heute hier zu sein, um zu Upadacitinib Stellung zu beziehen, unserem neuen Wirkstoff in der rheumatoiden Arthritis. Bevor wir unsere einführenden Worte sprechen, würden wir uns gerne als Team persönlich vorstellen, sodass Sie auch wissen, wer mit mir hier im Raum sitzt. – Herr Professor Hecken, Ihre Zustimmung vorausgesetzt, will ich gern dazu das Wort an meine Kollegen weitergeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, machen wir.

**Frau Manzke (AbbVie):** Dann fange ich der Einfachheit halber an: Mein Name ist Ulrike Manzke; ich arbeite bei AbbVie im Bereich Marktzugang und betreue hier die Dossiers und auch den Bereich Gesundheitsökonomie. – Ich übergebe an Frau Claes.

**Frau Dr. Claes (AbbVie):** Vielen Dank. – Guten Morgen! Mein Name ist Anne-Kathrin Claes; ich betreue bei uns die immunologischen Nutzendossiers. In diesem Sinne bin ich heute für das vorliegende Nutzenbewertungsdossier für Upadacitinib hier. – Damit übergebe ich das Wort an meine Kollegin Kati Sternberg.

**Frau Dr. Sternberg (AbbVie):** Guten Morgen! Ich bin Kati Sternberg; ich bin Statistikerin bei AbbVie und speziell zuständig für den AMNOG-Bereich. In diesem Dossier bin ich zuständig für methodische und statistische Fragen. – Ich gebe damit weiter an meinen Kollegen Karsten Holland.

**Herr Dr. PhD Holland (AbbVie):** Guten Tag! Mein Name ist Karsten Holland; ich leite bei AbbVie die Medizinische Abteilung im Bereich Rheumatologie. – Ich gebe zurück an Frau Manzke.

**Frau Manzke (AbbVie):** Danke schön. – Dann zurück zu Upadacitinib. Wir sind ja heute hier, um über die rheumatoide Arthritis zu sprechen, eine der häufigsten rheumatischen Erkrankungen. Natürlich ist uns bewusst, dass in diesem Gremium die Erkrankung nicht mehr neu ist. Nichtsdestotrotz würden wir am Anfang gern noch einmal kurze Ausführungen dazu machen, was diese Erkrankung für die Patienten bedeutet.

Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis leiden unter dauerhaft entzündeten Gelenken, die sie in ihrer Lebensqualität und in ihrem Alltag stark einschränken. Das primäre Therapieziel ist eine Remission. Unter einer Remission verstehen wir eine nahezu vollständige Entzündungs- und Beschwerdefreiheit. Das kann leider nicht bei allen Patienten erreicht werden. Insbesondere bei Patienten, die schon dauerhaft geschädigte Gelenke haben, ist eine Remission nicht das primäre Therapieziel. Bei ihnen zielt man eher auf die niedrige Krankheitsaktivität ab. Generell kann man sagen: Eine unbehandelte rheumatoide Arthritis kann zu dauerhaften Einschränkungen für die Betroffenen führen.

Seit Anfang 2020 haben wir nun eine neue Therapieoption für diese Patienten zur Verfügung. Upadacitinib ist ein selektiver und reversibler Januskinase-, kurz JAK-Inhibitor, der bei aktiver mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis eingesetzt werden kann. In unserem umfassenden klinischen Entwicklungsprogramm konnten wir bisher nicht erreichte Vorteile bei der Remission und auch hinsichtlich der niedrigen Krankheitsaktivität zeigen. Das bedeutet, dass von nun an im Vergleich zu den bisherigen Standardtherapien mehr Patienten von dieser Therapie profitieren und auch eine Remissionsrate erreichen können.

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung haben wir zwei Studien vorgelegt. Die beiden direkt vergleichenden Studien SELECT COMPARE und SELECT CHOICE haben jeweils eine der möglichen zweckmäßigen Vergleichstherapien als Vergleichsarm. Wir sehen anhand beider Studien einen Zusatznutzen. In der Population B – das sind Patienten, die bisher noch nicht mit einem biologischen Arzneimittel oder einem JAK-Inhibitor behandelt wurden – konnten wir gegenüber Adalimumab mehrere Vorteile zeigen: bei einigen Mobilitätsendpunkten und sogar bei der Lebensqualität. In der Zusammenfassung sehen wir deshalb einen beträchtlichen Zusatznutzen für diese Patientenpopulation.

Bei Patienten, die bereits mit einem Biologikum vorbehandelt sind, konnten wir anhand der SELECT-CHOICE-Studie gegenüber Abatacept ebenfalls einen Zusatznutzen zeigen. Dieser besteht nach unserer Auffassung unabhängig von der Krankheitsaktivität und beruht ebenfalls auf mehreren statistisch signifikanten Effekten. Wir konnten zumal einen Vorteil bei der Remissionsrate, bei der niedrigen Krankheitsaktivität, bei der Gelenksymptomatik und beim allgemeinen Gesundheitszustand zeigen. Insbesondere bezüglich der niedrigen Krankheitsaktivität haben wir alle gängigen Auswertungsmethoden entsprechend der Leitlinienempfehlung vorgelegt. Diese Auswertungen, kurz CDAI, SDAI und DAS 28, ergänzen sich gegenseitig. Aus diesem Grund sind sie zu einer Nutzenkategorie zusammenzufassen.

Hinsichtlich der Subgruppen sehen wir kein Muster für Effektmodifikatoren. Auch das Sicherheitsprofil ist konsistent, gut charakterisiert und vergleichbar mit Abatacept. Aus diesem Grund sehen wir für die beiden beschriebenen Patientenpopulationen einen beträchtlichen Zusatznutzen. – Wir freuen uns nun auf die anschließende Diskussion mit Ihnen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Frau Manzke, für diese Einführung. – Ich hätte vielleicht eine erste Frage an Herrn Professor Krüger.

Herr Krüger, mich würde interessieren, ob bereits Aussagen zur Vergleichbarkeit des hier neuen Vertreters der JAK-Inhibitoren gegenüber den bereits bekannten und zugelassenen, die wir seit geraumer Zeit kennen, bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit möglich sind. Da wäre einfach zu Beginn der Diskussion eine Einschätzung aus klinischer Sicht ganz wichtig.

An den pU hätte ich eine Frage. Wir haben hier sowohl die Zulassung als Monotherapie wie auch in Kombination. Da würde mich interessieren, ob für die Monotherapie mit Rinvoq überhaupt noch vergleichende Daten gegenüber der zVT zu erwarten sind, weil wir ja sehen, dass hier der Schwerpunkt der Anwendung eben auch in der Kombinationstherapie liegt. Das wäre eine Frage, die Sie nachher irgendwann beantworten sollten. – Herr Krüger, vielleicht können Sie uns eine Einschätzung bezüglich dieser neuen Generation der JAK-Inhibitoren versus der alten geben.

**Herr Prof. Dr. Krüger (DGRH):** Zunächst ganz allgemein: JAK-Inhibitoren haben zwei Besonderheiten gegenüber den Biologika, die wir schon lange haben. Wir haben natürlich weniger Erfahrung mit den JAK-Inhibitoren; das hat rein zeitliche Gründe. Aber sie haben natürlich als Erstes die Besonderheit, was für die Patienten nicht unwesentlich ist, dass sie oral verabreicht werden können, und als Zweites, dass sie – das gilt wohl für alle drei Substanzen – in der Monotherapie sehr gut einsetzbar sind. Nach den Daten, die das IQWiG aus methodischen Gründen nicht bewertet hat, die aber natürlich vorliegen, sieht es speziell bei Upadacitinib nach allem, was wir wissen, so aus, dass die Monotherapie von der Wirksamkeit her mit der Kombitherapie weitgehend identisch ist. Das ist natürlich auch für die Patienten ein Vorteil, weil – das ist gut bekannt – viele das Methotrexat auf die Dauer nicht mehr tolerieren oder zumindest nicht unglücklich sind, wenn sie es weglassen können, selbst wenn man damit begonnen hat.

Das sind sicherlich spezielle Vorteile der ganzen Gruppe. Um zu beurteilen, wie sich jetzt das Upadacitinib speziell differenzierend in der Real World sozusagen darstellt, dafür haben wir bisher erst knapp vier Monate Zeit gehabt. Wir haben natürlich alle schon Patienten damit behandelt – das ist klar – und, so kann ich für mich sagen, auch gute Erfahrungen gemacht. Die Zeit reicht sicherlich noch nicht aus, im Real Life sozusagen differenzierend im Vergleich zu den beiden anderen Substanzen eindeutige Aussagen zu machen; dafür brauchen wir noch

ein bisschen länger. Von der Studiensituation her sieht es zumindest so aus, wenn man das Ganze jetzt vergleicht, dass das Upadacitinib sehr gut abschneidet. Aber die Ergebnisse liegen Ihnen ja alle vor.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Krüger. – Jetzt habe ich Frau Dr. Claes.

**Frau Dr. Claes (AbbVie):** Vielen Dank. – Herr Professor Hecken, Sie hatten mir noch eine zweite Frage zu dem Thema gestellt, ob wir noch weitere Studien zur Monotherapie auflegen werden. Dazu würde ich mich gerne kurz äußern.

Wir haben ja ein sehr breites Studienprogramm erstellt, das SELECT-Studienprogramm. Hier liegen uns bereits Studien zur Monotherapie vor. Diese sind aber formal nicht entsprechend den strengen AMNOG-Kriterien gewählt. Deshalb haben wir sie auch im Dossier nicht dargestellt. Wir sehen aber von den Daten her, dass wir hier ebenfalls sehr hohe Remissionsraten erreichen, die Patienten generell von Upadacitinib profitieren und wir auch hier ein sehr sicheres Produkt haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Claes. – Dann schaue ich in die Runde: Wer möchte Fragen stellen? – Frau Bickel, bitte, KBV.

**Frau Bickel:** Ich habe eine Frage an die Kliniker, was die Endpunkte angeht. Das IQWiG hat ja den DAS 28- CRP und den DAS mit der Blutsenkungsgeschwindigkeit vor dem Hintergrund nicht berücksichtigt, dass dort auch Laborparameter eingeflossen sind. Wie sehen Sie den Stellenwert des DAS 28?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Bickel. – Wer möchte? – Herr Krüger, bitte.

**Herr Prof. Dr. Krüger (DGRH):** Ich glaube, da bin ich am ehesten angesprochen. – Das findet sich auch in den neuen Ausgaben der Leitlinien wieder: Der DAS 28 ist natürlich bestens etabliert, seit Jahrzehnten, und wird in der Praxis in der Regel angewendet. Aber er hat sehr viele Fehlerquellen: Die Laborberücksichtigung ist da das geringste Problem; sie ist auch beim SDAI mit dabei. Wenn wir das Labor ganz außen vor lassen wollen, müssen wir den CDAI nehmen.

Aber es gibt beim DAS 28 einfach beträchtliche Mängel, die zum Teil auch historisch begründet sind. Zu der Zeit, als er etabliert wurde, dachte man noch, die Anzahl der schmerzhaften Gelenke sei wichtiger als die Anzahl der geschwollenen Gelenke, was einfach vom Outcome her eine falsche Einschätzung war. Dadurch wird der Tender Joint Count viel höher bewertet als das Volume Joint Count. Dann gibt es die große Gefahr eben durch diese Bewertung, dass man mit zwölf geschwollenen Gelenken praktisch numerisch eine Remission erreichen kann, was natürlich ein Unding ist, weil das alles andere ist als eine Remission. Daher haben wir den Schritt zum SDAI und ohne Labor zum CDAI gemacht, der viele dieser Fehler vermeidet. Er ist auch nicht optimal, aber er ist weniger fehlerbehaftet, beide sind weniger fehlerbehaftet. Deswegen haben wir eben auch in der Leitlinie empfohlen – die EULAR tut das genauso –, für die Remissionsbewertung den SDAI oder den CDAI zu verwenden. Wenn man Verlaufskontrollen macht, also eine intraindividuelle Betrachtung, kann man natürlich auch den DAS 28 weiterhin nehmen, weil er relativ beim einzelnen Patienten

dafür auch zu gebrauchen ist. Aber für die Remissionsbewertung sollte man heute tatsächlich den SDAI bzw. CDAI nehmen.

Es gibt noch eine strengere Remissionsbewertung, die sogenannten Booleschen Kriterien. Sie ist wiederum so streng, dass man damit ganz kleine Remissionsraten erreicht, und sie hat den großen Fehler, dass die subjektive Bewertung durch den Patienten einen sehr hohen Stellenwert hat und in der Regel verhindert, dass eine Remission erreicht wird, aber auch dann, wenn der Patient andere Gründe hat, warum es ihm nicht so gut geht. Deswegen sind der CDAI und der SDAI ein sehr guter Kompromiss und nach dem derzeitigen Stand der Dinge wahrscheinlich die beste Möglichkeit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Krüger. – Dazu Herr Vervölgyi, dann wieder Frau Bickel. – Herr Vervölgyi, bitte.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich habe eine ergänzende Frage zu der Frage von Frau Bickel, nämlich zur Abgrenzung zwischen dem SDAI und dem CDAI. Wie Sie eben richtig gesagt haben, Herr Krüger, geht der SDAI wie der CRP noch mit ein, während das bei dem CDAI nicht mehr der Fall ist. Wenn man sich die aktuelle EULAR-Leitlinie anschaut, so steht da insbesondere oder explizit mit Bezug auf die IL-6-Inhibitoren und die JAK-Inhibitoren, dass man bei der Wahl des Instrumentes noch einmal aufpassen muss, ob Entzündungsparameter wie der CRP mit eingehen, weil es aufgrund des Wirkmechanismus der JAK-Inhibitoren sein kann, dass es zu einer CRP-Änderung kommt, die aber eigentlich eher pharmakodynamischer Natur ist als tatsächlich eine wirkliche Verbesserung der Patienten anzeigt. Könnten Sie dazu noch etwas sagen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Vervölgyi. – Herr Krüger, bitte.

**Herr Prof. Dr. Krüger (DGRH):** Das ist sicherlich theoretisch absolut richtig und praktisch bedingt auch richtig. Das gilt in erster Linie natürlich für das CRP etwas mehr als für die BSG. Validiert allerdings – diese Untersuchungen gibt es ja – sind SDAI und CDAI so, dass sie als gleichwertig zu betrachten sind, und in diese Validierung hat man durchaus den Laborparameter einbezogen. Dann ist wiederum zu sagen: Bei direkter IL-6-Blockade spielt wahrscheinlich die Eliminierung des CRP noch eine etwas größere Rolle, als dies bei den JAK-Inhibitoren der Fall ist. Das zeigen eigentlich die praktischen Erfahrungen und auch die Studienergebnisse. Also, im Prinzip kann man beide verwenden, aber es spricht natürlich nichts dagegen, sich dann, wenn man diesen Effekt komplett ausschalten möchte, auf den CDAI zu verlassen. In unserem Zentrum zum Beispiel machen wir das auch. Wir führen alle Verlaufs- und Remissionsbewertungen mit dem CDAI durch, der auch sehr schnell zu machen ist, weil man nicht auf das Labor warten muss, und der einem praktisch schon, während der Patient da ist, die Ergebnisse liefert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Krüger. – Herr Vervölgyi, hat das Ihre Frage beantwortet?

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, danke schön. – Dann Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Herzlichen Dank, meine Frage hat sich jetzt auch schon erledigt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Dann weitere Wortmeldungen? – Zunächst Herr Holland und dann Frau Witt.

**Herr Dr. PhD Holland (AbbVie):** Ich wollte mich noch mal kurz abschließend zu dem Thema der Einbeziehung des CRP äußern. Unsere Position als pharmazeutischer Unternehmer ist durchaus, dass wir insbesondere bei der Betrachtung der niedrigen Krankheitsaktivität alle Scores einbeziehen sollten, insbesondere, da ja auch für die JAK-Inhibitoren in einer guten Publikation von Herrn Professor Smolen aus dem Jahre 2018 gezeigt ist, dass das CRP unter JAK-Inhibitor-Therapie weiterhin ein valider Parameter zum Messen von Entzündungen und Infektionsgeschehen ist und dies eben genau, wie Herr Krüger gerade schon ausgeführt hat, im Gegensatz zu der IL-6-Rezeptorblockade. Des Weiteren sehen wir auch in unseren eigenen Studiendaten sehr schön, dass sich CDAI und SDAI sehr ähnlich entwickeln, eine ähnliche Dynamik aufzeigen, was wir ja bei einem direkten Einfluss von Upadacitinib auf das CRP nicht hätten; da würden wir ja eine Divergenz sehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Holland. – Jetzt Frau Witt, bitte.

**Frau Witt:** Guten Morgen auch noch mal von mir an alle. – Ich habe zunächst eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Könnten Sie erläutern, warum Sie sich in der Studie SELECT COMPARE für ein Design entschlossen haben, das als Rescue-Therapie einen Therapiewechsel vom Vergleichs- auf den Prüfling und auch umgekehrt zulässt, wohingegen dies bei der Studie SELECT CHOICE nicht möglich war, bei der Sie sich für eine andere Rescue-Therapie entschieden haben?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Witt. – Wer möchte vom pU? – Herr Holland, bitte.

**Herr Dr. PhD Holland (AbbVie):** Zum ersten Teil der Frage, warum wir uns bei der SELECT-COMPARE-Studie für das entsprechende Wechselmodell entschieden haben: Dies geschah einfach aufgrund der Tatsache, dass wir von den praktisch tätigen Rheumatologen um das Bestehen folgender Frage wussten: Funktioniert denn nach JAK-Inhibitor-Versagen die TNF-Blockade noch als Therapieprinzip? Das war eine total offene Frage, die bisher von keinem anderen pU angegangen und beantwortet wurde. Das war eine ganz wichtige Rationale, warum wir dieses Switch Design implementiert oder in der Studie durchgeführt haben. In den Ergebnissen konnten wir sehen, dass die TNF-Blockade auch nach unzureichendem Ansprechen auf JAK-Inhibitoren durchaus noch funktioniert und Patienten in diese niedrigere Krankheitsaktivität und in die Remission führen kann. Diese Frage, gerade weil sie für die Rheumatologen von enormer praktischer Relevanz ist, wurde an dieser Stelle auch mit großem Interesse zur Kenntnis genommen.

Zum zweiten Teil Ihrer Frage: Warum haben wir uns in der SELECT-CHOICE-Studie für Abatacept entschieden? Das hatte einfach folgenden Hintergrund: Wenn wir auf die Gruppe der Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Biologika schauen, dann haben die allermeisten Patienten Vorerfahrungen mit TNF-Inhibitoren gesammelt. Das heißt, als aktiver Komparator fällt dann der Anti-TNF-Inhibitor eigentlich heraus, weil man an dieser Stelle einen Wechsel des Therapieprinzips empfiehlt. Abatacept ist eben ein absolut etabliertes, lange bekanntes, sehr wirksames und sehr sicheres Arzneimittel in der Zweitlinientherapie nach Biologikaversagen und deswegen ein absolut adäquater Komparator.



**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön für diese Antwort. – Frau Witt, war das ausreichend, oder haben Sie eine Nachfrage?

**Frau Witt:** Vielen Dank erst einmal.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Wortmeldungen? – Frau Witt noch mal.

**Frau Witt:** Wenn niemand anderes möchte, stelle ich noch eine Nachfrage an die Kliniker bzw. an die Fachgesellschaften. Sie haben schon etwas zum Stellenwert der Monotherapie gesagt, so auch, dass das einen großen Stellenwert hat und Patienten auch ganz froh sind, wenn sie vielleicht auf das MTX verzichten können. Hätten Sie denn auch eine ungefähre Zahl parat, wie hoch der Anteil der Patienten ist, die tatsächlich eine Unverträglichkeit in Bezug auf MTX haben oder gar nicht auf MTX ansprechen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Witt. – Herr Krüger ist wieder gefragt, weil er *die* Fachgesellschaften und der Kliniker ist.

**Herr Prof. Dr. Krüger (DGRH):** Vielen Dank für die Frage. Da muss man ein bisschen unterscheiden. Erstens gibt es viele Untersuchungen dazu, dass Methotrexat primär unverträglich ist. Das zeigt sich in einem Bereich von etwa 10 bis 20 Prozent.

Das Zweite ist aber eine Beobachtung, die man in der Praxis immer wieder macht, dass über die Zeit bei Methotrexat tatsächlich, so würde ich sagen, bei weiteren 10 Prozent eine Art Widerwillen entsteht, das heißt, ein ganz paradoxer Widerwillen, der dazu führt, dass manche Patienten, wenn sie Gelb sehen, Übelkeit bekommen, weil sie das halt sofort vom zentralnervösen System mit dem Methotrexat verbinden. Diese Langzeitunverträglichkeit, die also keine Unverträglichkeit im Sinne von Lebertoxizität oder was auch immer ist, kommt bei relativ vielen Patienten vor.

Davon abgesehen ist es natürlich sehr viel angenehmer, nur ein Medikament anstatt zwei nehmen zu müssen, bei denen man jede Woche eine Spritze braucht oder jede Woche die Tabletten wieder braucht. Wir wissen aus den Zahlen der Kerndokumentation zum Beispiel, dass selbst bei denjenigen Substanzen, die eigentlich nur für die Kombi zugelassen sind, Abatacept oder Rituximab, 30 Prozent der Patienten monobehandelt werden, also eigentlich „off label“, weil eben die Patienten auf die Dauer das MTX nicht mehr tolerieren. Wenn man dafür sogar eine Labelverletzung in Kauf nimmt, dann ist das ein wenig ein Beleg dafür, dass die Möglichkeit der Monotherapie in der Praxis für die Patienten eine sehr, sehr große Rolle spielt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Krüger. – Frau Witt, beantwortet das Ihre Frage?

**Frau Witt:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Dann habe ich dazu Frau Dr. Claes und Frau Bickel. – Frau Claes, bitte.

**Frau Dr. Claes (AbbVie):** Vielen Dank. – ich würde ganz gerne noch eine Anmerkung zu dem Thema der Bedeutung der Monotherapie ergänzen. Aus unserer Sicht geht hier die

Empfehlung der Leitlinie ganz klar in Richtung Kombinationstherapie; sprich, die Kombinationstherapie wird einen ganz großen Anteil der Behandlungsstrategie ausmachen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Claes. – Dann Frau Bickel, bitte.

**Frau Bickel:** Da schließt sich wieder die Frage an Herrn Professor Krüger an: Ist das dann auch in der Praxis so, dass Sie die Patienten – sofern nicht Kontraindikation besteht – erst einmal auf eine Kombinationstherapie einstellen? Das ist die erste Frage.

Die zweite Frage, auch an Herrn Professor Krüger: Wie bewerten Sie den Stellenwert der JAK-Inhibitoren im Vergleich zu den TNF-alpha-Blockern?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Bickel. – Herr Krüger.

**Herr Prof. Dr. Krüger (DGRH):** Zur ersten Frage: Da folgen wir in der Tat der Leitlinie. Das heißt, wir werden jede Therapie zunächst in Kombination beginnen – bisher zumindest ist das so –, und Kombination bedeutet, mit Methotrexat, weil das die einzige zugelassene Kombinationssubstanz ist, außer natürlich, es gibt aktuell einen Kinderwunsch bzw. andere Kontraindikationen; dann fällt diese Möglichkeit weg. Aber in allen anderen Fällen fangen wir in jedem Fall im Moment mit einer Kombinationstherapie an, weil bisher nach den Daten, die wir aus den Studien haben, der Stand der Dinge war: Es gibt bei jeder Substanz noch gewisse Vorteile für die Kombination. Ob das beim Upadacitinib so ist, kann man von der praktischen Erfahrung her bislang noch nicht sagen. Nach den Studiendaten könnte es da tatsächlich so sein, dass man von vornherein sagen würde, die Monotherapie ist gleichwertig. Aber so weit sind wir noch nicht. Im Moment gilt die Leitlinie: Wenn möglich, wird die Kombi mit MTX begonnen.

Zur zweiten Frage nach dem Stellenwert der JAK-Inhibitoren generell habe ich am Anfang schon ein wenig gesagt: Sie haben einige deutliche Vorteile, wie eben gute Wirkung in der Monotherapie, orale Verabreichungsmöglichkeit und natürlich auch eine sehr gute Wirksamkeit, die mit dem, was wir bisher hatten, nach dem bisherigen Stand der Dinge zumindest gleichwertig war, sodass man sagen würde: Wenn man jetzt einmal andere Gesichtspunkte beiseitelässt, ist das eine mindestens gleichwertige Option zu den Biologika, die wir bisher zur Verfügung hatten. Viel mehr ist dazu eigentlich gar nicht zu sagen: eine gleichwertige Option, die eben bestimmte Besonderheiten hat, die man vielleicht als Vorteile interpretieren könnte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Krüger. – Frau Bickel, beantwortet das ihre beiden Fragen?

**Frau Bickel:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen? – Frau Witt, bitte.

**Frau Witt:** Es geht um das Sicherheitsprofil der JAK-Inhibitoren. Sie sind ja dafür bekannt, dass sie zu Infektionen führen, also eine Nebenwirkung haben, und auch Upadacitinib birgt ein erhöhtes Risiko für schwere Infektionen einschließlich opportunistischer Infektionen. Können Sie hier vielleicht noch einmal ausführen, welche Erfahrungen Sie da in der Praxis gemacht haben? Unterscheiden sich diese JAK-Inhibitoren in den Nebenwirkungen, oder kann

man sagen, die Langzeitdaten reichen hier noch nicht aus, um das abschließend bewerten zu können?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Krüger.

**Herr Prof. Dr. Krüger (DGRH):** Für Upadacitinib kann man sie natürlich noch nicht abschließend bewerten, weil das Medikament ja erst seit vier Monaten zugelassen ist, sodass wir im Wesentlichen über Studiendaten verfügen.

Für die ganze Gruppe – das Tofacitinib ist ja schon sehr viel länger zugelassen, in manchen Ländern seit 2012 – kann man Folgendes sagen, und das deckt sich auch mit der praktischen Erfahrung: Insgesamt ist das Infektionsrisiko sicherlich nicht höher als unter den vorhandenen Biologika. Aber es gibt natürlich eine Ausnahme; das ist das Risiko für Herpes Zoster. Es ist gut bekannt, dass es im Vergleich zu den TNF-Inhibitoren und den anderen Biologika deutlich erhöht ist. Das hat sich eigentlich bei den jetzt zugelassenen JAK-Inhibitoren in ähnlicher Weise gezeigt. Es verliert jetzt natürlich dadurch ein bisschen seinen Schrecken, dass wir ein abgetötetes Vakzin zur Verfügung haben, wenn es denn zur Verfügung steht, was lange und oft nicht der Fall ist; aber theoretisch haben wir es, und das ist bei denen, wo wir es angewendet haben, auch tatsächlich schon gut bewährt. Aber diese eine Besonderheit in der Verträglichkeit besteht natürlich.

Was den Rest der Infektionen betrifft, so kann man sicher sagen: Sowohl aus den umfangreichen Studiendaten als auch aus der praktischen Erfahrung gibt es keinen Unterschied.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ergänzend Herr Holland, und anschließend würde ich Frau Witt fragen, ob die Frage beantwortet ist. – Herr Holland.

**Herr Dr. PhD Holland (AbbVie):** Danke sehr. – Ergänzend zu den Ausführungen von Herrn Krüger: Frau Witt hat recht, wir sehen hier eine leichte Erhöhung von infektiösen Ereignissen, wobei wir aus unseren Studien sagen müssen: Das sind leichte Infektionen, typischerweise leichte Infektionen der oberen Atemwege oder Gastroenteritis, die aber in der Folge nicht zu einer erhöhten Studienabbruchrate der Patienten geführt haben, sodass wir Upadacitinib hier durchaus in der Sicherheit auf einem Niveau mit Adalimumab und Abatacept sehen.

Ergänzend möchte ich auch noch Folgendes sagen: In der letzten Woche hatten wir den Europäischen Rheumakongress in Frankfurt. Auch dort wurden Langzeitdaten aus fünf randomisierten klinischen Studien von Upadacitinib publiziert, insgesamt über 3.800 Patienten, 6.800 Patientenjahre. Im Mittel waren die Patienten zwei Jahre behandelt. Auch da sieht man: Das Gesamtsicherheitsprofil, wie wir es im Dossier dargestellt haben, bleibt erhalten. Das heißt, es zeigen sich keine Verschiebungen. Auch in dieser größeren Gruppe kommen keine neuen unerwünschten Ereignisse hinzu. Da muss man schon sagen: Für ein Produkt so früh im Lebenszyklus, kurz nach der Zulassung, ist das durchaus ein sehr, sehr ausführliches, außerordentliches umfangreiches Sicherheitspaket, was wir hier zur Verfügung stellen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Holland. – Frau Witt, beantwortet das Ihre Frage?

**Frau Witt:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann Frau Bickel, bitte.

**Frau Bickel:** Ich habe auch noch mal eine Frage zu spezifisch unerwünschten Ereignissen. Könnten Sie – das ist in dem IQWiG-Bericht so nicht detektiert worden – nochmals etwas erstens zu erhöhten Blutfettwerten sagen, die sich – so haben wir es gelesen – unter der Therapie mit Upadacitinib ergeben könnten, zweitens zu Thromboembolien und drittens zu malignen Erkrankungen? Diese drei Aspekte würde ich gern noch einmal vom pharmazeutischen Unternehmer adressiert wissen. Darüber hinaus bitte ich auch noch um die Einschätzung des Kliniklers. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Bickel, für diese Frage. – Herr Holland und dann Herr Krüger.

**Herr Dr. PhD Holland (AbbVie):** Danke, Frau Bickel, für die Frage. – Sie haben recht, grundsätzlich sehen wir zum Teil bei Patienten eine Erhöhung der Blutfettwerte, die jedoch in der Folge nicht zu einer Erhöhung kardiovaskulärer Ereignisse geführt hat. Da, wo man sagt, na ja, der Patient kommt mit den Laborwerten aus dem guten Rahmen heraus, sind die Blutfettwerte mit Statinen auch wieder einfangbar, wobei das nur bei einer sehr geringen Zahl von Patienten der Fall war.

Ihre zweite Frage bezog sich auf das Thema thromboembolische Ereignisse. Hier sehen wir sowohl in den vorgelegten Studien als auch in dem eben schon angesprochenen Gesamtsicherheitspaket keine Erhöhung im Vergleich zur rheumatologischen Grundpopulation. Wir haben eine Exposure-adjusted-Eventrate von 0,5 pro 100 Patientenjahre. Das liegt genau in dem Bereich, was man für die Rheumavergleichspopulation in Bezug auf thromboembolische Ereignisse erwarten würde.

Den dritten Teil Ihrer Frage müssten Sie wiederholen; ihn habe ich leider akustisch nicht verstanden.

(Herr Prof. Dr. Krüger [DGRH]: Malignome waren es!)

Bezüglich der Malignome haben wir keine Erhöhung gesehen. Aber typischerweise ist das natürlich etwas, wozu man sagen muss: Ein wirklich valides Statement dazu kann man erst nach einer längeren praktischen Erfahrung setzen; aber in den bisher vorliegenden Daten sehen wir auch keine Erhöhung im Bereich der Melanome.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Holland. – Herr Krüger, bitte.

**Herr Prof. Dr. Krüger (DGRH):** Alle drei Punkte muss man praktisch übergeordnet beantworten, also nicht nur alleine auf das Upadacitinib bezogen, weil sie im Prinzip für die ganze Gruppe gelten. Das sieht man an den Lipidwerten, die ganz ähnlich sind. Bisher, so muss man sagen, kann man daraus keine negative praktische Konsequenz ziehen, weil das in allen Untersuchungen, die es zu JAK-Inhibitoren gibt, die zu den major cardiovascular Events führen – MACE werden sie abgekürzt –, immer wieder ausgewertet wird. Es wird auch in den Langzeitauswertungen immer wieder untersucht. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass es da eine Risikoerhöhung, was zum Beispiel die Herzinfarkttrate betrifft, tatsächlich gibt. Also, vermutlich ist das ein Laborphänomen, was zum Glück keine negativen praktischen Auswirkungen hat und sich auch nach einer gewissen Zeit nivelliert.

Bei den thrombembolischen Ereignissen kann man sich noch nicht sozusagen so eindeutig optimistisch äußern, und das ist auch wieder nicht für das Upadacitinib spezifisch. Da gibt es ja für eine der anderen Substanzen eine spezielle Studie mit Hochrisikopopulationen, wobei man gewisse Häufungen gesehen hat.

Da müssen wir ganz klar sagen: Dafür brauchen Sie die Anwendung in der Praxis. Die Studienpopulationen – und das ist auch substanzübergeordnet – filtern Risikopatienten heraus. Das heißt, wer schon mehrere embolische Ereignisse in der Anamnese hatte, kommt niemals in eine Studie hinein. Da sehen Sie also zunächst mal Ergebnisse, wobei natürlich wichtig ist, dass Sie keine negativen Ereignisse gehäuft sehen; aber das ist noch nicht die Population, wie wir sie im wirklichen Leben sehen. Das beantwortet die Frage auch schon: Man wird ein paar Jahre abwarten müssen, um wirklich zu wissen, inwieweit dieses Risiko bei der Gruppe der JAK-Inhibitoren etwas häufiger auftritt, wenn in der Praxis zwangsläufig eben auch Patienten behandelt werden, die kränker sind als diejenigen in den Studien.

Bei den Malignomen bin ich wieder optimistischer. Da hatten wir auch in der Frühzeit der Biologikatherapie große Bedenken, und es gab immer wieder Untersuchungen, bei denen man zunächst postulierte, Lymphome könnten gehäuft auftreten. Später wusste man, das liegt in der Natur der Krankheit und nicht in der Natur der Therapie, und unterm Strich ist bei den Biologika nichts mehr übrig geblieben, außer vielleicht Non-Melanome, Hauttumore, die geringfügig erhöht sind. Für alles andere ist mittlerweile sozusagen mit validen Daten belegt, dass es keine Häufung gibt. Nach den Zahlen, die ich bisher von den JAK-Inhibitoren kenne, ist da Ähnliches zu erwarten. Aber auch hier gilt natürlich, wie Herr Holland gerade schon gesagt hat: Gerade bei einem solchen Thema wie Malignome braucht man Langzeitdaten. Das heißt, wir können vermuten, dass es da nichts Negatives gibt. Ganz sicher wissen wir es vielleicht in fünf bis zehn Jahren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Krüger. – Frau Bickel, beantwortet das Ihre Fragen?

**Frau Bickel:** Ja. – Jetzt ganz kurz noch mal zu den Thromboembolien, Herr Professor Krüger. Da waren Sie etwas skeptischer, wenn ich es Ihren Ausführungen so entnehmen durfte. Da noch mal die Frage: Sehen Sie das denn in der Praxis? Upadacitinib ist ja noch zu kurz auf dem Markt; aber wir haben ja noch zwei weitere JAK-Inhibitoren, Baricitinib und Tofacitinib. Sehen Sie denn unter diesen Therapien in der Praxis ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Krüger.

**Herr Prof. Dr. Krüger (DGRH):** Zunächst muss man natürlich sagen: Wir sehen häufig solche Ereignisse, ganz unabhängig von der Therapie, weil die Krankheit als solche mit einem doppelt so hohen Risiko dafür wie in der Normalbevölkerung verbunden ist. Das ist eine Grundtatsache aus verschiedenen Gründen: Immobilität oder Ähnliches, Entzündungsaktivität kommen häufiger vor, und die kommen auch in der Praxis vor. Wir haben auch unter JAK-Inhibitoren schon thrombembolische Ereignisse gesehen. Man kann noch nicht restlos abschätzen, um wie viel höher oder ob sie sich überhaupt letztendlich als höher im Vergleich zur Krankheitspopulation darstellen.

Im Moment ist der Stand der Dinge der, dass in den Fachinformationen steht, man sollte die Patienten sehr sorgfältig screenen, wenn man ihnen einen JAK-Inhibitor gibt, und das machen

wir mittlerweile auch sehr gründlich. Das haben wir vielleicht in der Anfangszeit noch nicht so gründlich gemacht, als das Thema noch nicht so oft angesprochen wurde. Das heißt, wir achten jetzt – da kann ich, glaube ich, für alle Kollegen sprechen – gründlich darauf, zunächst einmal, bis wir mehr Daten haben, Hochrisikopatienten möglicherweise nicht mit JAK-Inhibitoren zu behandeln. Das steht aber auch so in der Fachinformation.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Krüger. – Ist es das, Frau Bickel?

**Frau Bickel:** Ja, super, herzlichen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Wortmeldungen? – Frau Witt, bitte.

**Frau Witt:** Ich möchte noch mal auf das Vorgehen in der Praxis zurückkommen; deshalb richte ich meine Frage auch an Herrn Professor Krüger. Wenn Sie die Entscheidung treffen müssen, ob Sie nach drei Monaten, nach sechs Monaten einen Therapiewechsel machen oder nicht, welche Kriterien bzw. welche Schwellenwerte ziehen Sie dann in der Praxis heran? Sie haben am Anfang schon etwas dazu gesagt, aber jetzt noch mal spezifischer: Hier gibt es ja Unterschiede zwischen dem Vorgehen einerseits, wie es in der Studie SELECT COMPARE gemacht wurde, und den aktuellen Empfehlungen der Leitlinien andererseits. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Krüger.

**Herr Prof. Dr. Krüger (DGRH):** Eigentlich gibt es keine Unterschiede, was jetzt SELECT COMPARE betrifft; denn die dort ausgesuchte Population ist ja eine, die vorher schon auf eine biologische Vortherapie nicht ausreichend angesprochen hatte, und da kommt diese Frage durchaus auf: Sollte man ein Biologikum mit anderem Wirkmechanismus, sollte man einen JAK-Inhibitor einsetzen? Das entspricht schon auch unserem Vorgehen in der Praxis.

Generell ist es so, dass wir eine feste vorgegebene Starttherapie haben und nach zwölf Wochen die erste Bestandsaufnahme machen und eventuell schon eskalieren, wenn überhaupt kein Ansprechen auf die Starttherapie da war. Wenn eine gewisse Response da ist, gibt man sich noch mal drei Monate mehr, um diese Therapie vielleicht noch zu optimieren, und würde dann vielleicht spätestens nach sechs Monaten eskalieren. Da wurde bisher in der Regel bei eher milden Krankheitsformen dann eine Kombination von konventionellen DMARDs verwendet. Bei einer hohen Aktivität und ungünstiger Prognose wurde in der Vergangenheit in der Regel zunächst einmal ein TNF-Inhibitor eingesetzt, und wenn der nicht ausreichend wirkt, dann kommt allerdings schon neben dem Biologikum mit anderem Wirkmechanismus der JAK-Inhibitor infrage; er wird auch sehr häufig eingesetzt. Rein von der Zulassungssituation her und von der Wirksamkeit her kommt er natürlich auch schon als Zweitlinientherapie infrage; das ist klar. In der Praxis – aber da muss man sich eben auch die Verschreibungszahlen anschauen – wird in der Regel als Zweites noch ein TNF-Inhibitor eingesetzt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Krüger. – Frau Witt, okay?

**Frau Witt:** Möglicherweise habe ich da meine Frage ein bisschen missverständlich formuliert. Ich wollte eigentlich darauf hinaus: Wenn Sie nach drei Monaten sagen, wir müssen hier eine Therapieeskalationsanpassung machen, sagen Sie dann, 50 Prozent Krankheitsaktivität muss

reduziert gewesen sein, oder gehen Sie wie hier in der Studie vor, wo gemäß dem primären Endpunkt bei der FDA-Zulassung gesagt wird, 20 Prozent der ACR-Kriterien müssen erfüllt sein?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Krüger.

**Herr Prof. Dr. Krüger (DGRH):** Das haben wir auch in der Leitlinie so formuliert: Eine ACR-20-Response ist nach heutigen Kriterien kein Maßstab mehr. Sie spiegelt nicht wirklich ein gutes Ansprechen auf die Therapie wider. Sie ist immer noch so relevant, weil die FDA sie fordert; aber eigentlich hat die ACR-Response in der Praxis sowieso keine Bedeutung.

Wir orientieren uns an Scores, wie eben zum Beispiel jetzt an CDAI/SDAI, und da gibt es klare Grenzwerte, die man auch tunlichst einhalten sollte, weil sie mit dem Outcome der Patienten validiert sind. Das heißt, wir wollen eine gewisse Response erreichen, noch keine Remission. Natürlich ist die Remission das definitive Ziel; aber das schafft man nicht in zwölf Wochen, das sind eher wenige Fälle. Deswegen haben wir für sie eine 26-Wochen-Frist vorgegeben, aber die 50-prozentige Besserung ist nach zwölf Wochen gefordert. Wenn es nicht sehr spezielle Gründe gibt, unterbrochene Therapie oder was auch immer, sollte sie nach zwölf Wochen erreicht sein, und wenn das nicht der Fall ist, wird eskaliert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Krüger. – Ergänzend noch Herr Holland.

**Herr Dr. PhD Holland (AbbVie):** Ergänzend zu der Frage von Frau Witt: Das Eskalationskriterium in der SELECT-COMPARE-Studie war ja nicht der ACR 20, sondern zu Woche 14, 18, 22 war es eine 20-prozentige Verbesserung der geschwollenen schmerzhaften Gelenke, zu Woche 26 dann das Erreichen bzw. das Nichterreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität nach dem CDAI. Das entspricht im Grunde genommen genau den praktischen Ausführungen, die Herr Krüger vor mir getätigt hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Holland. – Frau Witt, war es das, oder haben Sie noch eine Frage?

**Frau Witt:** Das war es, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Weitere Wortmeldungen? – Da sehen wir keine mehr. Wir prüfen es noch mal: nein, keine mehr. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer noch einmal die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zusammenzufassen. Das macht Frau Manzke, bitte.

**Frau Manzke (AbbVie):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich glaube, die heutige Diskussion hat ganz klar den hohen Stellenwert der Upadacitinib-Kombinationstherapie gezeigt, wie sie entsprechend der Leitlinienempfehlung in der Praxis eingesetzt werden soll. Wir haben hier mit Upadacitinib den ersten JAK-Inhibitor, für den zwei direkt vergleichende Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen. Für beide dieser Studien konnten wir viele positive Effekte zum Beispiel bei den Morbiditätsendpunkten und auch bei der Lebensqualität zeigen. Diese Effekte bestehen unabhängig von der Krankheitsaktivität.

Aus unserer Sicht zeigt sich somit in der Zusammenfassung jeweils ein beträchtlicher Zusatznutzen für Patienten, die erstmals mit einem JAK-Inhibitor oder einem Biologikum

behandelt werden, oder auch für Patienten, die bereits mit einem Biologikum vorbehandelt sind. Insbesondere im Hinblick auf die Leitlinienempfehlung und die guten Remissionsraten, die im Vergleich zu den bisherigen Standardtherapien deutlich höher sind und bisher nicht erreicht wurden, ist nach unserer Auffassung Upadacitinib ein neuer Therapiestandard in der Zweitlinientherapie. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese zusammenfassende Bewertung. Frau Schmidt-Manzke, meine sehr verehrten Damen und Herren, danke, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben, insbesondere Herr Professor Krüger. Wir werden das, was heute hier diskutiert worden ist, in unsere Bewertung einbeziehen. Damit können wir diese Anhörung beenden.

Danke, dass Sie bei uns haben, wenigstens virtuell; man freut sich, auch mal andere Gesichter zu sehen. Damit beenden wir diese Anhörung. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 10:53 Uh



## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

# **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

# **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: Upadacitinib**

Stand: März 2019

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

### Upadacitinib [rheumatoide Arthritis]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

<p>Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</p>	<p><i>siehe „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“</i></p>
<p>Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</p>	<p>nicht angezeigt</p>
<p>Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen</p>	<p>Beschlüsse zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beschluss zu Baricitinib vom 21. September 2017</li> <li>• Beschluss zu Tofacitinib vom 19. Oktober 2017 bzw. 1. November 2018</li> <li>• Beschluss zu Sarilumab vom 15. Februar 2018</li> </ul> <p>IQWiG-Beauftragung zu Biologika – Zweitlinientherapie bei rheumatoider Arthritis</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rituximab, Abatacept, Etanercept, Infliximab, Adalimumab, Certolizumab Pegol, Golimumab, Anakinra, Tocilizumab; IQWiG-Abschlussbericht A10-01 veröffentlicht am 26. August 2013</li> </ul> <p>Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) zu</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adalimumab, Infliximab, Leflunomid</li> </ul> <p>IQWiG-Beauftragung zu Nutzenbewertung von biotechnologisch hergestellten Wirkstoffen zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis ; IQWiG-Vorbericht A16-70 vom 6. Juni 2018</p>
<p>Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p>	<p><i>Siehe systematische Literaturrecherche</i></p>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Upadacitinib	Upadacitinib wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. RINVOQ kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden.
<b>Glukokortikoide</b>	
Betamethason H02AB01 (z.B. Celestamine®)	<b>Autoimmunerkrankungen/Rheumatologie</b> [...] Aktive rheumatoide Arthritis mit schwerer progredienter Verlaufsform, z. B. schnell destruierend verlaufende Formen und/oder mit extraartikulären Manifestationen [...]
Dexamethason H02AB02 (z.B. Dexamethason-ratiopharm®)	<b>Autoimmunerkrankungen/Rheumatologie</b> [...] Aktive rheumatoide Arthritis mit schwerer progredienter Verlaufsform, z. B. schnell destruierend verlaufende Formen und/oder mit extraartikulären Manifestationen [...]
Methylprednisolon H02AB04 (z.B. Urbason®)	Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glukokortikoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad zum Beispiel: <b>Rheumatische Erkrankungen:</b> - Aktive rheumatoide Arthritis mit schweren progredienten Verlaufsformen, z.B. schnell destruierend verlaufende Form und/oder extraartikuläre Manifestationen, [...]
Prednisolon H02AB06 (z.B. Decortin H®)	angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad (...):Decortin H wird angewendet bei Erwachsenen, Kindern aller Altersgruppen und Jugendlichen. [...] <b>Rheumatologie:</b> [...] - aktive rheumatoide Arthritis (...) mit schweren progredienten Verlaufsformen, z. B. destruierend verlaufende Formen (...) und/oder extraartikulären Manifestationen (...) [...]

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Prednison H02AB07 (z.B. Prednison- ratiopharm®)</p>	<p>ist angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad:</p> <p><b>Rheumatologie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- [...]</li> <li>- Aktive rheumatoide Arthritis (...) mit schweren progredienten Verlaufsformen, z. B. schnell destruierend verlaufende Form (...) und/oder extraartikuläre Manifestationen (...) [...]</li> </ul>
<p><b>Klassische (synthetische) DMARDs (Basistherapeutika)</b></p>	
<p>Chloroquinphosphat P01BA01 Resochin®</p>	<p>Chronische Polyarthritis (rheumatoide Arthritis) einschließlich juveniler chronischer Arthritis. [...] (Stand: Juli 2016)</p>
<p>Hydrochloroquin- sulfat P01BA02 Quensyl®</p>	<p>Rheumatoide Arthritis. [...] (Stand: September 2015)</p>
<p>Leflunomid L04AA13 Arava®</p>	<p>Leflunomid ist ein antirheumatisches Basistherapeutikum („disease modifying antirheumatic drug“ (DMARD)) zur Behandlung von Erwachsenen mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aktiver rheumatoider Arthritis, [...] (Stand: Dezember 2015)</li> </ul>
<p>Methotrexat M01CX01 Lantarel®</p>	<p>Schwere Formen der aktiven rheumatoiden Arthritis (chronischen Polyarthritis)</p> <p>a) wenn eine Therapie mit anderen Basistherapeutika oder mit nicht-steroidalen Antiphlogistika (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) nicht ausreichend wirksam ist oder nicht vertragen wird.</p> <p>b) bei primär besonders aggressiv verlaufenden („malignen“) Formen der rheumatoiden Arthritis (chronischen Polyarthritis) [...] (Stand: Juni 2016)</p>
<p>Sulfasalazin M01CX02 Azulfidine RA®</p>	<p>Behandlung der aktiven rheumatoiden Arthritis (chronische Polyarthritis) des Erwachsenen. [...] (Stand: Juni 2016)</p>
<p><b>Sonstige</b></p>	
<p>Azathioprin L04AX01 generisch</p>	<p>Azathioprin Heumann ist bei Patienten mit nachfolgend genannten Erkrankungen angezeigt, wenn Glukokortikosteroide nicht vertragen werden bzw. wenn mit hohen Dosen von Glukokortikosteroiden keine ausreichende therapeutische Wirkung erzielt werden kann:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Schwere Formen der aktiven rheumatoiden Arthritis (chronische Polyarthritis), die mit weniger toxischen, antirheumatischen Basis-Therapeutika (disease modifying anti-rheumatic drugs – DMARDs) nicht kontrolliert werden können [...] (Stand: August 2016)</li> </ul>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Ciclosporin L04AD01 Deximune®	Rheumatoide Arthritis: Behandlung von schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis. [...] (Stand: Dezember 2015)
Natriumaurothio- malat , M01CB01 Tauredon®	Chronische Polyarthritis (rheumatoide Arthritis) (Stand: November 2012)
Penicillamin M01CC01 Metalcaptase®	Chronische Polyarthritis rheumatica [...] (Stand: Dezember 2014)
<b>Biologische DMARDs</b>	
<b>1. TNF-Inhibitoren</b>	
Adalimumab L04AB04 Humira®	<p>- Rheumatoide Arthritis Humira ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die nur unzureichend auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika, einschließlich Methotrexat, angesprochen haben.</li> <li>• Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind.</li> </ul> <p>Humira kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat, oder wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden. Humira reduziert in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit. [...] (Stand: Mai 2016)</p>
Certolizumab Pegol L04AB05 Cimzia®	<p>Rheumatoide Arthritis Cimzia ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) angezeigt für:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die Behandlung der mittelschweren bis schweren, aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, wenn das Ansprechen auf langwirksame Antirheumatika (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs [DMARDs]) einschließlich MTX ungenügend war. In Fällen von Unverträglichkeit gegenüber MTX oder wenn die Fortsetzung der Behandlung mit MTX ungeeignet ist, kann Cimzia als Monotherapie verabreicht werden.</li> <li>• die Behandlung der schweren, aktiven und fortschreitenden RA bei Erwachsenen, die bisher nicht mit MTX oder anderen DMARDs behandelt wurden.</li> </ul> <p>Für Cimzia wurde gezeigt, dass es bei gemeinsamer Verabreichung mit Methotrexat das Fortschreiten von radiologisch nachweisbaren Gelenkschäden reduziert und die körperliche Funktionsfähigkeit verbessert. [...] (Stand: September 2016)</p>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Etanercept L04AB01 (z.B. Enbrel®)</p>	<p>Rheumatoide Arthritis</p> <p>Enbrel ist in Kombination mit Methotrexat zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen indiziert, wenn das Ansprechen auf Basistherapeutika, einschließlich Methotrexat (sofern nicht kontraindiziert), unzureichend ist. Enbrel kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat oder wenn eine Fortsetzung der Behandlung mit Methotrexat nicht möglich ist, als Monotherapie angewendet werden. Enbrel ist ebenfalls indiziert zur Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind. [...] (Stand: April 2016)</p>
<p>Infliximab L04AB02 (z.B. Remicade®)</p>	<p>Rheumatoide Arthritis</p> <p>Remicade ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur: Reduktion der Symptomatik und Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• erwachsenen Patienten mit aktiver Erkrankung, die nur unzureichend auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs), einschließlich Methotrexat, angesprochen haben.</li> <li>• Methotrexat-naive, erwachsene Patienten oder erwachsene Patienten, die nicht mit anderen DMARDs vorbehandelt wurden, mit schwergradiger, aktiver und fortschreitender Erkrankung.</li> </ul> <p>Bei diesen Patienten wurde anhand von radiologischen Untersuchungen eine Reduktion der Progressionsrate der Gelenkschäden nachgewiesen [...] (Stand: Juni 2016)</p>
<p>Golimumab L04AB06 Simponi®</p>	<p>Rheumatoide Arthritis (RA)</p> <p>Simponi ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, wenn das Ansprechen auf eine Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD), einschließlich MTX, unzureichend gewesen ist.</li> <li>• Behandlung der schweren, aktiven und progredienten rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit MTX behandelt worden sind.</li> </ul> <p>Es wurde gezeigt, dass Simponi in Kombination mit MTX die in Röntgenaufnahmen bestimmte Progressionsrate von Gelenkschäden verringert und die körperliche Funktionsfähigkeit verbessert. [...] (Stand: Juni 2016)</p>
<p><b>Biologische DMARDs</b> <b>2. Sonstige</b></p>	
<p>Abatacept L04AA24 Orencia®</p>	<p><i>CTLA-4-Analogon zur Blockade der T-Zellaktivierung</i></p> <p>Rheumatoide Arthritis</p> <p>ORENCIA ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven Rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs), einschließlich Methotrexat oder eines Tumornekrosefaktor (TNF)-alpha-Inhibitors ansprechen. Abatacept reduziert in Kombination mit Methotrexat die Progression der Gelenkschädigung und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit. (Stand: April 2016)</p>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Anakinra L04AC03 Kineret®	<i>IL-1<math>\beta</math>-Antagonist</i> Kineret ist bei Erwachsenen zur Behandlung der Symptome der rheumatoiden Arthritis (RA) in Kombination mit Methotrexat indiziert, die nur unzureichend auf Methotrexat allein ansprechen. [...] (Stand: März 2016)
Rituximab L01XC02 MabThera® i.v.	<i>Anti-CD20-Antikörper</i> Rheumatoide Arthritis MabThera in Kombination mit Methotrexat ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis angezeigt, die ungenügend auf andere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) einschließlich einer oder mehrerer Therapien mit Tumornekrosefaktor (TNF)-Hemmern angesprochen oder diese nicht vertragen haben. [...] (Stand: Mai 2016)
Tocilizumab L04AC07 RoActemra®	<i>IL-6-Antagonist</i> RoActemra ist, in Kombination mit Methotrexat (MTX), indiziert für: <ul style="list-style-type: none"> <li>• die Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind.</li> <li>• die Behandlung erwachsener Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) oder Tumornekrosefaktor (TNF)-Inhibitoren angesprochen oder diese nicht vertragen haben.</li> </ul> RoActemra kann bei diesen Patienten als Monotherapie verabreicht werden, falls eine Methotrexat-Unverträglichkeit vorliegt oder eine Fortsetzung der Therapie mit Methotrexat unangemessen erscheint. [...] (Stand: Juli 2016)
Sarilumab L04AC14 Kefzara®	<i>IL-6-Antagonist</i> Kefzara ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Kefzara kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist. (Stand: August 2017)
<b>Weitere gezielte Therapien: tsDMARDs</b>	
Baricitinib L04AA37 Olumiant®	<i>JAK1/JAK2-Inhibitor</i> Olumiant ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Olumiant kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat eingesetzt werden. (Stand: Februar 2017)
Tofacitinib L04AA29	<i>JAK1/JAK2-Inhibitor</i> XELJANZ ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis



## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Xeljanz®	(RA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. XELJANZ kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist.(Stand: März 2017)
----------	---

Quellen: Lauer-Fischer; AMIS; Fachinformation

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

# **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

## **Vorgang: Upadacitinib**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 4. Februar 2019

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Indikation .....	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte.....	6
3.2 Cochrane Reviews .....	18
3.3 Systematische Reviews.....	33
3.4 Leitlinien.....	38
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie .....	63
Referenzen .....	65
Anhang .....	68

## Abkürzungsverzeichnis

ACR	American College of Rheumatology
ABAT	Abatacept
ADA	Adalimumab
AWMF	The Association of the Scientific Medical Societies in Germany (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften)
AZA	Azathioprine
CI	Confidence interval
CTZ	Certolizumab
CQ	Chloroquine
CyA	Cyclosporine
DMARD	Disease-modifying antirheumatic drug
ETN	Etanercept
EULAR	European League Against Rheumatism
G-BA	Federal Joint Committee (Gemeinsamer Bundesausschuss)
GIN	Guidelines International Network
GOL	Golimumab
GoR	Grade of Recommendations
HCQ	Hydroxychloroquine
HR	Hazard ratio
IFX	Infliximab
IM	intra-muscular
IQWiG	Institute for Quality and Efficiency in Healthcare (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)
IV	intravenous
LEF	Leflunomide
LoE	Level of Evidence
MTX	Methotrexate
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds ratio
RA	Rheumatoid arthritis
RTX	Rituximab

Sc	subcutaneous
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SSZ	Sulphasalazine
TCZ	Tocilizumab
TOFA	Tofacitinib
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## **1 Indikation**

zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die unzureichend oder mit einer Unverträglichkeit auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) angesprochen haben.

## **2 Systematische Recherche**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *rheumatoide Arthritis* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 15.10.2018 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 1594 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 24 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte

---

#### **G-BA, 2018 [8].**

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sarilumab

#### **Indication**

Kevzara® ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Kevzara kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist.

#### **Appropriate comparative treatment**

##### Sarilumab in Monotherapie und in Kombinationstherapie mit MTX für

- a) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren<sup>1</sup> vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) angesprochen oder diese nicht vertragen haben:

##### *Zweckmäßige Vergleichstherapie:*

Alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie

##### Sarilumab in Monotherapie und in Kombinationstherapie mit MTX für

- b) bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist:  
b1) Sarilumab in Monotherapie (wenn MTX nicht vertragen wird oder eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist)

##### *Zweckmäßige Vergleichstherapie:*

biotechnologisch hergestellte DMARDs (bDMARDs) (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Tocilizumab) als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit

- b2) Sarilumab in Kombinationstherapie mit MTX

##### *Zweckmäßige Vergleichstherapie:*

biotechnologisch hergestellte DMARDs (bDMARDs) in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab)

##### Sarilumab in Monotherapie und in Kombinationstherapie mit MTX für

- c) Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben:

*Zweckmäßige Vergleichstherapie:*

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.

**Extent of added benefit**

- a) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- b1) Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Adalimumab.
- b2) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- c) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

**G-BA, 2017 [9].**

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tofacitinib

See also [7]:

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tofacitinib (Neubewertung nach Fristablauf)

**Indication**

Xeljanz® ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Xeljanz® kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist.

**Appropriate comparative treatment**

Tofacitinib in Monotherapie und in Kombinationstherapie mit MTX für

- a) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren<sup>1</sup> vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat(MTX)) ansprechen oder diese nicht vertragen haben:

<sup>1</sup> 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

*Zweckmäßige Vergleichstherapie:*

Alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie



Tofacitinib in Monotherapie und in Kombinationstherapie mit MTX für

b) bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist:

b1) Tofacitinib in Monotherapie (wenn MTX nicht vertragen wird oder eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist)

*Zweckmäßige Vergleichstherapie:*

biotechnologisch hergestellte DMARDs (bDMARDs) (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Tocilizumab) als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit

b2) Tofacitinib in Kombinationstherapie mit MTX

*Zweckmäßige Vergleichstherapie:*

biotechnologisch hergestellte DMARDs (bDMARDs) in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab)

Tofacitinib in Monotherapie und in Kombinationstherapie mit MTX für

c) Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben:

*Zweckmäßige Vergleichstherapie:*

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.

**Extent of added benefit**

a) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b1) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt gegenüber Adalimumab.

b2) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt gegenüber Adalimumab + MTX.

b) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

**G-BA, 2017[10].**

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Baricitinib

**Indication**

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

## **Appropriate comparative treatment**

### Baricitinib in Monotherapie und in Kombinationstherapie mit MTX für

- a) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren<sup>1</sup> vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprechen oder diese nicht vertragen haben:

<sup>1</sup> 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

#### *Zweckmäßige Vergleichstherapie:*

Alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie

### Baricitinib in Monotherapie und in Kombinationstherapie mit MTX für

- b) bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist:

- b1) Baricitinib in Monotherapie

#### *Zweckmäßige Vergleichstherapie:*

biotechnologisch hergestellte DMARDs (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

- b2) Baricitinib in Kombinationstherapie mit MTX

#### *Zweckmäßige Vergleichstherapie:*

biotechnologisch hergestellte DMARDs (bDMARDs) in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab)

- c) Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben:

#### *Zweckmäßige Vergleichstherapie:*

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.

## **Extent of added benefit**

- a) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.  
b1) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt gegenüber Adalimumab.  
b2) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt gegenüber Adalimumab + MTX.  
c) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

**G-BA, 2016 [11].**

Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln

**Adalimumab**

(Humira®)

Beschluss vom: 21.11.2006

In Kraft getreten am: 12.07.2007

BAnz. 2007 Nr. 126; 11. Juli 2007, S. 6932

Bei Rheumatoider Arthritis und Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica)

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Patienten mit Rheumatoider Arthritis (RA) sollen möglichst früh mit Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs = „Basistherapeutika“) behandelt werden. Es gibt Hinweise darauf, dass hierdurch die Prognose der RA günstig beeinflusst wird und dass dieses Vorgehen entscheidend zum Erhalt der Funktion und zur Verminderung späterer Funktionseinschränkungen beiträgt.

Die Behandlung mit TNF-alpha-Hemmern stellt dabei eine Alternative zur Reduktion der Symptomatik und Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit bei Patienten mit aktiver Rheumatoider Arthritis oder Arthritis psoriatica dar, wenn eine Therapie mit allen individuell indizierten DMARDs und deren Kombinationen, mindestens jedoch 2 einschließlich Methotrexat (MTX) - soweit keine Kontraindikationen dafür vorliegen - bis zur individuell angezeigten Höchstdosis (in der Regel 20 bis 25 mg pro Woche, ggf. als Injektion und ggf. Folsäure- bzw. Folsäurepräparate), erfolglos geblieben ist. Diese müssen lange genug (in der Regel je nach DMARD mindestens jeweils 3 bis 6 Monate) in adäquater Dosis und unter fachlich kompetenter Überwachung eingesetzt worden sein.

[...] In der Regel ist die Primäranwendung daher bei der derzeitigen Studienlage nicht angezeigt. Bei seltenen individuellen Besonderheiten (Kontraindikationen gegen alle DMARDs oder hohe Krankheitsprogression) kann ein frühzeitiger Einsatz von TNF-alpha-Hemmern angemessen sein.

Bei der Wahl eines TNF-alpha-Hemmers können aus medizinisch-therapeutischer Sicht aufgrund der derzeitigen Studienlage oder evidenzbasierter Leitlinien bei der Indikation Rheumatoide Arthritis keine allgemeinen Prioritäten gesetzt werden. [...] Die voraussichtlichen Therapiekosten für das ausgewählte Präparat stellen damit bei Beginn einer TNF-alpha-Therapie den wesentlichen Gesichtspunkt bei der Produktwahl dar. Davon kann abgewichen werden, wenn individuelle klinische Faktoren (z.B. Neben- und Wechselwirkungen) bzw. die spezifischen Eigenschaften oder die Anwendungsmodalitäten des Arzneimittels eine nachvollziehbare Kontraindikation darstellen oder die bevorzugte Anwendung im Einzelfall begründen. Auch die Praxisausstattung (z.B. Lagerungsmöglichkeit für Infusionen und Nachüberwachung beim Einsatz von Infliximab) begründet keine unwirtschaftliche Produktwahl. Ein Ansprechen auf die Therapie ist bereits nach 1 bis 2 Wochen zu erwarten. Soweit auch nach 3 Monaten kein deutliches klinisches Ansprechen (klinische Symptomatik, DAS-Score, Labor) zu verzeichnen ist, ist die Therapie mit Adalimumab abzusetzen.

[...]

## **Infliximab bei Rheumatoider Arthritis**

(z.B. Remicade®)

Beschluss vom: 26.02.2002

In Kraft getreten am: 22.06.2002

BAnz. 2002, Nr. 112 vom 21.06.2002, S. 13 577

### Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Die Behandlung mit Infliximab stellt eine Alternative zur Reduktion der Symptomatik und Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit bei Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis dar, wenn eine Therapie mit allen individuell indizierten DMARD's ("Basistherapeutika") einschließlich MTX bis zu einer Dosis von 25 mg pro Woche (+ ggf. Folsäure) und deren Kombinationen erfolglos geblieben ist (Smolen 1999, Furst 2000). Diese müssen lang genug (in der Regel mindestens 6 Monate), in adäquater Dosis und unter fachlich kompetenter Überwachung eingesetzt worden sein (Empf.)

[...]

Infliximab muss zusammen mit MTX verabreicht werden. Soweit eine Indikation für eine Therapie mit einem TNF alpha-Hemmer besteht und keine gesicherte Kontraindikation für MTX oder Infliximab vorliegt, ist derzeit eine Prioritätensetzung aufgrund der Studienlage nicht möglich (Klippel). Damit stellt die Wirtschaftlichkeit einen wesentlichen Gesichtspunkt bei der Produktwahl dar. Die Praxisausstattung (Unterbringung für die 2stündige Infusion und die 1-2stündige Nachüberwachung) begründet keine unwirtschaftliche Produktwahl.

Die Therapie ist zu beenden, wenn nach 8 - 12 Wochen keine signifikante Besserung der klinischen und humoralen Entzündungsaktivität zu verzeichnen ist (Furst).

[...]

## **Leflunomid**

(z. B. Arava®)

Beschluss vom: 16.08.2007 / 15.05.2008

In Kraft getreten am: 21.12.2007 / 03.09.2008

BAnz. 2007, Nr. 238 vom 20.12.2007, S. 8 316 / BAnz. 2008, Nr. 132 vom 02.09.2008, S. 3 216

### Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Rheumatoide Arthritis

Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) sollten möglichst frühzeitig mit Basistherapeutika (Basistherapeutikum = Disease Modifying Antirheumatic Drug = DMARD) behandelt werden, um die Entwicklung von Funktionseinschränkungen zu vermeiden.

Ein engmaschiges Monitoring der Krankheitsaktivität unter Therapie mit DMARDs ist wichtig für die Prognose der Erkrankung. Ein unzureichendes Ansprechen sollte umgehend zu Therapie-Modifikationen führen.

[...]

In fortgeschrittenen Krankheitsstadien hat sich Leflunomid als ähnlich wirksam erwiesen wie MTX oder SSZ (s.u. Abschnitt Wirksamkeit). Unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten bietet es sich als Mittel der zweiten oder dritten Wahl an.

Bei therapieresistenten Verläufen kann sein Einsatz erwogen werden bevor auf einen TNF Alpha Blocker umgestellt wird.

Die Überlegenheit einer Kombination von Leflunomid mit einem Tumornekrosefaktor (TNF) Alpha Blocker gegenüber einer TNF Alpha Blocker Monotherapie ist durch randomisierte kontrollierte Studien nicht belegt. Vergleichende Studien zur Kombination von TNF Alpha Blockern mit MTX gibt es nicht. Es ist bisher kein TNF Alpha Blocker explizit für eine Kombinationstherapie mit Leflunomid zugelassen.

Bei ungesichertem Nutzen und erhöhtem Risiko für toxische Nebenwirkungen ist eine Kombinationstherapie von Leflunomid mit TNF Alpha Blockern in der Regel unwirtschaftlich. Für den Fall einer Unverträglichkeit von MTX auch in niedrigeren Dosierungen bzw. Vorliegen von Kontraindikationen, die den Einsatz von MTX ausschließen, sind die TNF Alpha Inhibitoren Adalimumab und Etanercept auch als Monotherapie zugelassen. Bei Versagen einer Therapie mit TNF Alpha Blockern stehen für diese Situation zugelassene Biologicals wie Abatacept oder Rituximab zur Verfügung.

---

## **IQWiG, 2018 [15].**

Biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe bei rheumatoider Arthritis - Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung)

Auftrag: A16-70

Version: 1.0

Stand: 30.05.2018

### **Fragestellung**

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung von Biologika im Vergleich untereinander bei Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

### **Methoden**

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung bildeten erwachsene Patientinnen und Patienten ( $\geq 18$  Jahre) mit rheumatoider Arthritis. Alle zum Zeitpunkt der Beauftragung durch den G-BA zugelassenen Biologika sollten untereinander verglichen werden und waren damit sowohl Prüf- als auch Vergleichsintervention.

[...]

Es wurden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 6 Monaten (24 Wochen) in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Eine systematische Literaturrecherche [...] wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials, Database of Abstracts of Reviews of Effects und Health Technology Assessment Database [durchgeführt].

Die letzte Suche fand am 02.03.2017 statt.

Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt: Studienregister, Dokumente von Herstellerfirmen, öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden, die Website des G-BA und des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), die Sichtung von Referenzlisten, aus Anhörungsverfahren zur Verfügung gestellte Dokumente und Autorenanfragen.

[...] Zur Einschätzung der qualitativen Ergebnissicherheit wurde das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene bewertet und jeweils in niedrig oder hoch eingestuft. Für Studien,

deren Kontrollintervention ausschließlich als Brückenkomparator in eine Netzwerk-Metaanalyse (NMA) einging, wurde das Verzerrungspotenzial nur bewertet, wenn es als Faktor bei Überprüfung der Strukturqualität zu untersuchen war oder wenn es zur Ableitung der Beleglage ausschlaggebend war (Vorliegen eines statistisch signifikanten Unterschieds auf Basis eines indirekten Vergleichs, bei dem für eines der oder beide Biologika nur 1 Studie vorlag). [...]

Da das Ziel der vorliegenden Nutzenbewertung der Vergleich der Biologika untereinander war, wurden ausschließlich NMAs berechnet, in denen mindestens 50 % der für eine Teilfragestellung zugelassenen Biologika abgebildet waren.

Die Einzelergebnisse wurden mithilfe von NMA analysiert, sofern für die Studien innerhalb der jeweiligen Teilfragestellungen eine ausreichende Strukturqualität vorlag, das heißt, die Annahmen von Ähnlichkeit, Homogenität und Konsistenz waren erfüllt oder nicht offensichtlich verletzt [...]

## **Fazit**

### Kombinationstherapie mit Methotrexat nach Methotrexat-Versagen (Teilfragestellung 4)

In der Kombinationstherapie mit Methotrexat nach Methotrexat-Versagen wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung folgende Biologika untereinander verglichen: Abatacept, Adalimumab, Anakinra, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab und Tocilizumab. Es lagen nur 2 Studien mit einem direkten Vergleich von Biologika vor. Für Tocilizumab gingen keine Daten in die Netzwerk-Metaanalysen ein, weil die entsprechenden Studien für dieses Biologikum in den Analyseschritten vor Durchführung der Netzwerk-Metaanalyse ausgeschlossen wurden.

Die Beleglage ist wie folgt:

- In der Kombinationstherapie mit Methotrexat nach Methotrexat-Versagen besteht für das primäre Therapieziel der klinischen Remission für Abatacept, Adalimumab, Certolizumab Pegol und Golimumab gegenüber Anakinra jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen.
- Für Abatacept, Adalimumab und Infliximab gegenüber Anakinra gibt es jeweils einen Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität.
- Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (körperlicher Summenscore des Short Form 36 – Health Survey) gibt es einen Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen von Golimumab gegenüber Anakinra.
- Für Certolizumab Pegol gibt es gegenüber allen Biologika, abgesehen von Tocilizumab und Etanercept, einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden für die Endpunkte schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, Abbruch wegen unerwünschtem Ereignis, Infektionen und / oder schwerwiegende Infektionen.
- Darüber hinaus zeigt sich für Adalimumab sowie Golimumab jeweils gegenüber Infliximab ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen.
- Für alle weiteren Endpunkte gibt es für keines der Biologika gegenüber einem anderen Biologikum einen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden in der Kombinationstherapie mit Methotrexat nach Methotrexat-Versagen.

### Kombinationstherapie mit Methotrexat nach Biologikum-Versagen (Teilfragestellung 6)

In der Kombinationstherapie mit Methotrexat nach Biologikum-Versagen wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung folgende Biologika untereinander verglichen: Adalimumab,

Certolizumab Pegol, Golimumab, Rituximab und Tocilizumab. Für Abatacept, Anakinra, Etanercept und Infliximab wurden keine relevanten Studien identifiziert, sodass kein Vergleich mit den anderen Biologika möglich war. Zudem war der Studienpool mit insgesamt nur 5 Studien sehr klein. Unter diesen Studien gab es 1 Studie mit einem direkten Biologikavergleich. Ausschließlich für die Endpunkte klinische Remission und niedrige Krankheitsaktivität lagen Daten für mehr als die Hälfte der relevanten Biologika vor, sodass nur für diese Endpunkte NMAs gerechnet wurden.

Die Beleglage ist wie folgt:

- Für keines der Biologika gibt es für das primäre Therapieziel der klinischen Remission oder für einen anderen Endpunkt einen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden gegenüber einem anderen Biologikum.

### **Weitere Teilfragestellungen**

Für folgende Teilfragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung wurde aufgrund der unzureichenden Datenlage kein Fazit gezogen:

- Kombinationstherapie mit Methotrexat nach Methotrexat-Versagen und Vorbehandlung mit weiteren konventionellen, synthetisch hergestellten krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (Teilfragestellung 2)
- Monotherapie nach Methotrexat-Unverträglichkeit und Vorbehandlung mit weiteren konventionellen, synthetisch hergestellten krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (Teilfragestellung 3)
- Monotherapie nach Methotrexat-Unverträglichkeit (Teilfragestellung 5)
- Monotherapie nach Methotrexat-Unverträglichkeit und Biologikum-Versagen (Teilfragestellung 7)

---

### **IQWiG, 2013 [14].**

Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie bei der rheumatoiden Arthritis. Abschlussbericht.

IQWiG-Berichte – Nr. 180

Version: A10-01

Stand: 1.0

Auftrag: 28.06.2013

### **Fragestellung**

Ziele der vorliegenden Untersuchung waren

- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln im Vergleich untereinander,
- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln im Vergleich zu einer Behandlung mit nicht biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln sowie
- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln im Vergleich zu einer Behandlung ohne Therapieerweiterung (mit oder ohne Placebokontrolle), jeweils als Zweitlinientherapie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.



## **Methoden**

### Population:

Erwachsene mit RA

### Intervention:

Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel (bDMARDs)

- Abatacept (Orencia®)
- Adalimumab (Humira®)
- Anakinra (Kineret®)
- Certolizumab pegol (Cimzia®)
- Etanercept (Enbrel®)
- Golimumab (Simponi®)
- Infliximab (Remicade®)
- Rituximab (MabThera®)
- Tocilizumab (RoActemra®)

### Kontrolle:

Behandlung mit einem anderen bDMARD oder einem nicht bio-technologisch hergestellten Antirheumatikum oder die Behandlung ohne Therapieerweiterung (mit oder ohne Placebokontrolle)

Die Anwendung der in den Studien eingesetzten Prüf- und Vergleichsinterventionen musste im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus erfolgen.

### Endpunkte:

- Remission
- Symptomatik der RA (insbesondere Schmerz, Fatigue, Morgensteifigkeit)
- Strukturelle Gelenkveränderungen (wie Deformitäten, Versteifungen, Kontrakturen)
- Körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens
- Soziales Funktionsniveau (Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Gesamtmortalität
- unerwünschte Arzneimittelwirkungen

### Recherchezeitraum/Aktualität

Recherche bis 09/2010

Einschluss nur von RCT, mindestens 6 Monate Studiendauer, dabei auch Herstelleranfragen und Studienregister-Recherche



## Ergebnis /Fazit:

Tabelle 1: Paarweise Vergleiche der Interventionen mit Studien- und Patientenzahl

Intervention + MTX <sup>a</sup>	Kontrolle + MTX <sup>a</sup>	Anzahl der Studien	Anzahl der Patienten <sup>b</sup>
Abatacept	Placebo	6	2679
Adalimumab	Placebo	6	1508
Anakinra	Placebo	2	1653
Certolizumab pegol	Placebo	4	1286
Etanercept	Placebo	2	548
Etanercept <sup>c</sup> (MTX-Intoleranz)	Sulfasalazin <sup>c</sup>	1	71
Etanercept <sup>c</sup> (Patienten mit schwerer aktiver und progressiver RA)	MTX <sup>c</sup>	1	41
Golimumab (keine Vorbehandlung mit TNF- $\alpha$ -Inhibitoren)	Placebo	2	401
(Vorbehandlung mit TNF- $\alpha$ -Inhibitoren)	Placebo	1	205
Infliximab	Placebo	1	174
Rituximab (keine Vorbehandlung mit Rituximab)	Placebo	1	520
(nach fehlendem Ansprechen auf einen Zyklus Rituximab)	Placebo	1	475
Tocilizumab (mehrheitlich ohne Vorbehandlung mit TNF- $\alpha$ -Inhibitoren)	Placebo	5	2836
(Vorbehandlung mit TNF- $\alpha$ -Inhibitoren)	Placebo	1	335
<b>Direktvergleich:</b>			
Tocilizumab <sup>c</sup> (Patienten, die für eine Weiterbehandlung mit MTX nicht geeignet waren)	Adalimumab <sup>c</sup>	1	326
<b>Summe:</b>		35	13 058
a: wenn nicht anders angegeben b: relevante Populationen für die vorliegende Bewertung c: Monotherapie MTX: Methotrexat, RA: rheumatoide Arthritis, TNF: Tumornekrosefaktor			

**Hinweis:** Es wurden lediglich direkte Vergleiche extrahiert. Auf eine Darstellung der Placebovergleiche wurde verzichtet.

Anzahl relevanter Studien/Patienten: 3

(n= 438)

**Abatacept; Adalimumab; Anakinra; Certolizumab pegol; Golimumab; Infliximab; Rituximab; Tocilizumab:** Ergebnisse nur im Vergleich gegen Placebo

### Etanercept

Ergebnisse im Vergleich gegen Placebo sowie:

Für Etanercept gibt es (im Vergleich zu Sulfasalazin) bei Patienten mit MTX-Intoleranz

- einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Etanercept gegenüber Sulfasalazin hinsichtlich der Symptomatik der RA bezogen auf schmerzhafte Gelenke und geschwollene Gelenke, Schmerz, die globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten

und die allgemeine Gesundheit sowie hinsichtlich der Morgensteifigkeit und des körperlichen Funktionsstatus,

- keinen Beleg für einen Zusatznutzen hinsichtlich der Remission und hinsichtlich der strukturellen Gelenkveränderungen (wie Deformitäten, Versteifungen, Kontrakturen), des sozialen Funktionsniveaus und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aufgrund fehlender Daten
- keinen Beleg für einen geringeren oder größeren Schaden durch eine der beiden Prüfinderventionen im Hinblick auf die Gesamt-mortalität und im Hinblick auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, schwerwiegende Infektionen und die Gesamtrate der Infektionen.

Für Etanercept gibt es (im Vergleich zu MTX) bei Patienten mit schwerer aktiver und progressiver RA

- einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Etanercept gegenüber MTX hinsichtlich der Remission, hinsichtlich der Symptomatik der RA bezogen auf schmerzhafte Gelenke, geschwollene Gelenke, Schmerz, die globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten, die allgemeine Gesundheit sowie die Morgensteifigkeit,
- keinen Beleg für einen Zusatznutzen hinsichtlich der strukturellen Gelenkveränderungen (wie Deformitäten, Versteifungen, Kontrakturen) aufgrund fehlender Daten, hinsichtlich des körperlichen Funktionsstatus, des sozialen Funktionsniveaus und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität jeweils aufgrund fehlender Daten
- keinen Beleg für einen geringeren oder größeren Schaden durch eine der beiden Prüfinderventionen im Hinblick auf die Gesamt-mortalität und im Hinblick auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, schwerwiegende Infektionen und die Gesamtrate der Infektionen.

Für Tocilizumab im Vergleich zu Adalimumab bei Patienten, die für eine Weiterbehandlung mit MTX nicht geeignet waren, gibt es

- einen Hinweis auf einen Zusatznutzen hinsichtlich der Remission,
- keinen Beleg für einen Zusatznutzen hinsichtlich der Symptomatik der RA bezogen auf schmerzhafte Gelenke, geschwollene Gelenke, Schmerz, die globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten und Fatigue, hinsichtlich des körperlichen Funktionsstatus und hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität – für strukturelle Gelenkveränderungen (wie Deformitäten, Versteifungen, Kontrakturen) und für das soziale Funktionsniveau lagen keine Daten vor,
- keinen Beleg für einen größeren bzw. geringeren Schaden im Hinblick auf die Gesamt-mortalität, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, schwerwiegende Infektionen und die Gesamtrate der Infektionen.

## 3.2 Cochrane Reviews

---

### **Singh JA et al., 2017 [21].**

Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis unsuccessfully treated with biologics: a systematic review and network meta-analysis (Review)

#### **Research question**

To compare the benefits and harms of biologics (abatacept, adalimumab, anakinra, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab, tocilizumab) and small molecule tofacitinib versus comparator (placebo or methotrexate (MTX)/other DMARDs) in people with RA, previously unsuccessfully treated with biologics.

#### **Methods**

##### Population:

- Adults 18 years or older, with rheumatoid arthritis (RA) meeting the 1987 American College of Rheumatology (ACR) classification criteria for RA or the 2010 ACR/European League Against Rheumatism (EULAR) classification criteria for RA, , who were biologic-experienced, that is, had been treated unsuccessfully with at least one biologic therapy or tofacitinib.

##### Intervention:

- Biologics or tofacitinib used alone or in combination with traditional DMARD/other biologic

##### Comparator:

- placebo alone
- placebo plus traditional DMARDs or biologics
- combinations of DMARDs.

##### Outcomes

- ACR50,
- RA disease remission: defined as DAS less than 1.6 or DAS28 less than 2.6
- (modified) Health Assessment Questionnaire ([m]HAQ) score change, proportion achieving minimal clinically important difference on HAQ 0.22 or less
- Radiographic progression: measured by Larsen/Sharp/modified Sharp scores,
- Withdrawals due to adverse events,
- Serious adverse events (SAEs)
- Cancer.

##### Literature search:

- CENTRAL, MEDLINE, and Embase; and trials registries (WHO trials register, Clinicaltrials.gov in June 2015)

##### Quality assessment of studies:

- Cochrane 'Risk of bias' tool & GRADE approach

## Results

### Number/ characteristics of studies:

- 12 RCT
- Interventions:
  - 1 trial with tofacitinib
  - 2 trial with tocilizumab
  - 2 trial with rituximab
  - 2 trials with abatacept
  - 1 trial with etanercept
  - 1 trial with certolizumab
  - 1 trial with golimumab
  - 1 trial with etanercept/infliximab
  - 1 trials with abatacept/ etanercept
- Comparators:
  - 2 trials with continuation of background DMARD + placebo
  - 1 trial with discontinuation of previously used DMARD + placebo
  - 6 trials with MTX/ DMARD
  - 3 trials with another biologic
- Duration: 8 RCT < 6 months, 2 RCT 6 - 12 months, 2 RCT > 12 months.

### Characteristics of population:

- 3364 participants included
- Treatment with one or more TNF-biologic had failed, due to inadequate response or intolerance to TNF-biologic in four studies or inadequate response to TNF-biologic only in eight studies

### Quality of the studies:

- Allocation (selection bias):
  - 4 of 12 trials (33%) reported adequate sequence generation; 8 (67%) did not describe the method used (unclear risk)
  - Allocation concealment as low risk in 4 (33%) trials, unclear in 8 (67%) trials
- Blinding (performance and detection bias)
  - 4 (33%) trials at low risk of performance bias, 6 (50%) at unclear risk of bias, 2 (17%) trials without participant blinding (high risk of performance bias)
  - Low risk of detection bias in 3 (25%) trials, high risk in 2 (17%) and unclear risk in 7 (58%) trials.
- Incomplete outcome data (attrition bias): 3 trials (25%) at low risk of attrition bias; 1 trial (8%) at unclear risk, 8 (67%) trials were at high risk of attrition bias
- Selective reporting (reporting bias): 1 (8%) trial at low risk of bias, 11 (92%) trials as unclear risk (no study protocols available)

- Other potential sources of bias: 12 (100%) trials at low risk of bias resulting from major baseline imbalance

#### Study results:

#### **HAQ:**

- Results from standard MA:
  - 2 studies with 981 participants
  - Statistically significant and potentially clinically meaningful change for biologic with concomitant MTX compared to MTX/DMARD: mean difference in HAQ improvement of -0.29 (95% CI -0.36 to -0.21),  $I^2 = 0\%$ .
  - a “negative” sign indicates improvement in function; lower values indicate better function
  - Biologic monotherapy: no studies available for analysis.

#### **Remission (defined as DAS less than 1.6 or DAS28 less than 2.6)**

- 2 studies with 959 participants
- Results from standard MA:
  - Biologic + MTX vs. MTX/DMARD associated with a statistically higher odd of remission, OR 23.07 (95% CI 4.53 to 117.40),  $I^2 = 0\%$
  - Biologic monotherapy: no studies available for analysis.

#### **Withdrawals due to adverse events**

- 2 studies with 611 participants
- Results from standard MA:
  - Biologic + MTX vs. MTX/DMARD not associated with a statistically significant higher odds, OR 3.42 (95% CI 0.87 to 13.54),  $I^2 = 0\%$
  - Biologic monotherapy: no studies available for analysis.

#### **Serious adverse events**

- 3 studies with 1,072 participants
- Results from standard MA:
  - Biologic + MTX vs. MTX/DMARD not associated with a statistically significant higher odds, OR 0.67 (95% CI 0.41 to 1.09),  $I^2 = 0\%$
  - Biologic monotherapy: no studies available for analysis.

#### **Cancer**

- 1 study with unknown number of participants
- Compared to MTX/DMARD, biologic with concomitant MTX was not associated with a statistically significant higher odds of cancer, OR 4.53 (95% CI 0.07 to 285.5);
- Biologic monotherapy: no data available

## Authors' conclusions and comments

### Implications for practice

Due to limited direct head-to-head comparator trial data for biologics in people with rheumatoid arthritis (RA) whose treatment with a biologic has failed, practitioners are faced with a dilemma in how to choose the next biologic or tofacitinib. This review provides a summary of comparisons of biologics or tofacitinib [...] in combination with methotrexate (MTX) or disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) to MTX/DMARD, in people with RA whose treatment with a biologic has failed. We found moderate- to high-quality evidence that [...] biologic +MTX (versus MTX/DMARD) were generally efficacious, with inconclusive evidence regarding harms. Specifically, results were inconclusive for withdrawals due to adverse events, serious adverse events and cancer with [...] biologic + MTX therapy compared to MTX/DMARD in standard meta-analyses and NMA, with wide confidence intervals encompassing the null effect and a potentially important increase in each harm. This indicates that more studies are needed for a more confident assessment of relative harms. Overall, our review provides support for the use of a second biologic in people previously unsuccessfully treated with a biologic. Only one study provided data on tofacitinib, which limits our confidence in this finding.

### *Please note*

No restriction on degree of severity of RA.

Network diagram shown for ACR50 only. Results from NMA therefore not reported. Integration of multi-arm studies generally unclear.

All MA with random effects model, regardless of statistical heterogeneity.

Radiographic endpoints and ACR 50 not reported.

---

### **Singh JA et al., 2016 [22].**

Biologic or tofacitinib monotherapy for rheumatoid arthritis in people with traditional disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) failure: a Cochrane Systematic Review and network meta-analysis (NMA)

### **Research question**

To assess the benefits and harms of biologic monotherapy (includes anti-tumor necrosis factor (TNF) (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab) or non-TNF (abatacept, anakinra, rituximab, tocilizumab)) or tofacitinib monotherapy (oral small molecule) versus comparator (placebo or MTX/other DMARDs) in adults with RA who were MTX/other DMARD-experienced.

### **Methods**

#### Population:

- Adults, 18 years or older, with RA, MTX/other DMARD-experienced, i.e., whose treatment with MTX/other DMARDs had failed due to any reason including incomplete response, intolerance or adverse events to MTX/other DMARDs

Intervention:

- Biologics (abatacept, adalimumab, anakinra, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab, tocilizumab) or Tofacitinib, used as monotherapy (without MTX and other traditional DMARDs)

Comparator:

- placebo alone
- placebo plus traditional DMARDs (including methotrexate (MTX))
- biologics
- combinations of DMARDs.

Outcomes

- ACR50,
- RA disease remission: defined as DAS less than 1.6 or DAS28 less than 2.6
- (modified) Health Assessment Questionnaire ([m]HAQ) score change, proportion achieving minimal clinically important difference on HAQ 0.22 or less
- Radiographic progression: measured by Larsen/Sharp/modified Sharp scores,
- Withdrawals due to adverse events,
- Serious adverse events (SAEs)
- Cancer.

Literature search:

- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; The Cochrane Library 2015, Issue 6), MEDLINE (via OVID1946 to June 2015), and Embase (via OVID1947 to June 2015)

Quality assessment of studies:

- Cochrane 'Risk of bias' tool & GRADE approach

**Results**

Number/characteristics of studies:

- Update includes 40 new RCTs for a total of 46 RCTs, of which 41 studies with 14 049 participants provided data
- Intervention: no distribution reported
- Comparator:
  - placebo in 16 RCTs (4 532 patients),
  - MTX or other DMARD in 13 RCTs (5 602 patients), and
  - another biologic in 12 RCTs (3 915 patients)
- Duration: 27 trials (66%) < 6 months, 8 trials (19%) 6 - 12 months, 6 trials (15%) > 12 months

Quality of the studies:

- Reasonably good, poor reporting of the conduct of the included trials, only 37% of included trials reporting adequate sequence generation, 37% of trials judged to be at low risk for

allocation concealment, selective reporting bias could not be assessed since for several (89%) trials, as we could not find published protocols

#### Study results:

##### **HAQ:**

- Results from standard meta-analysis (MA):
  - 6 studies with 1,831 participants
  - Biologic monotherapy associated with statistically significant improvement in HAQ scores versus MTX/other DMARDs, with a MD of -0.27 (95% CI, -0.40 to -0.14),  $I^2 = 91%$  ( **$P < 0.00001$** )

##### **Remission (defined as DAS less than 1.6 or DAS28 less than 2.6):**

- Results from standard meta-analysis (MA):
  - 4 studies with 1,204 participants
  - Biologic monotherapy not associated with statistically significant higher OR of remission, OR 1.65 (95%CI, 0.98 to 2.80),  $I^2 = 42%$  ( $P = 0,16$ )

##### **Withdrawals due to adverse events**

- Results from standard MA:
  - 9 studies with 3,218 participants
  - Biologic monotherapy associated with no statistically significant increase in the likelihood of withdrawals due to AEs versus MTX/other DMARDs with an OR of 1.09 (95% CI, 0.67 to 1.79),  $I^2 = 62%$  ( **$P = 0,006$** )

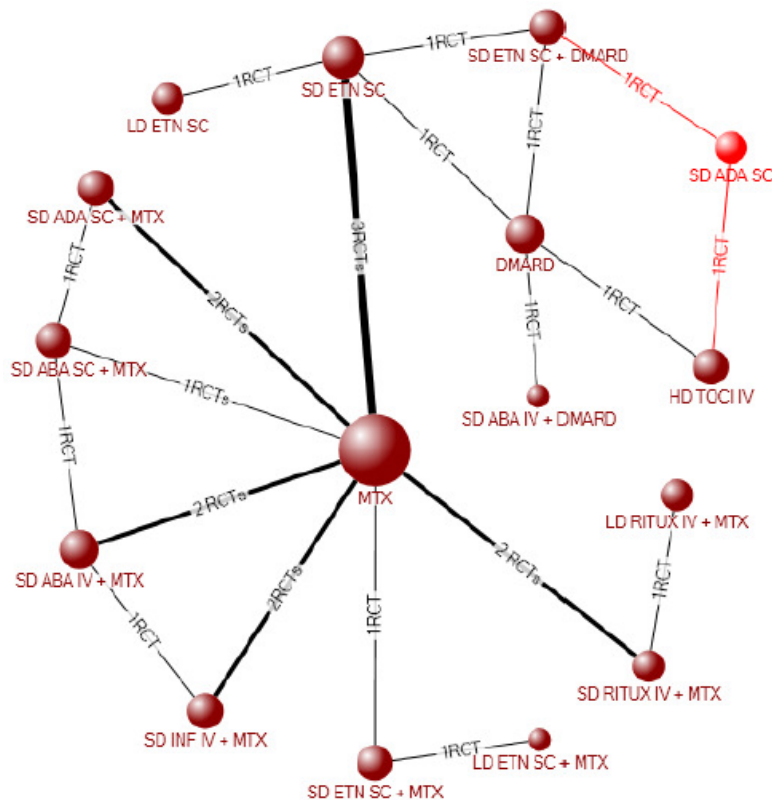
##### **Serious adverse events**

- Results from standard MA:
  - 7 studies with 2,313 participants
  - biologic monotherapy not associated with statistically significantly higher OR of SAEs versus MTX/other DMARDs, 1.54 (95% CI, 0.94 to 2.51),  $I^2 = 30%$  ( $P = 0,2$ )

##### **Cancer**

- Results from standard MA:
  - 6 studies with 2,664 participants
  - biologic monotherapy associated with no statistically significant increase in odds of cancer versus MTX/DMARD, Peto's OR 1.40 (95% CI, 0.67 to 2.93),  $I^2 = 18%$  ( $P = 0,3$ )
- Results from NMA:
  - Network with 24 studies with 10,843 participants, 7 studies had at least one arm with biologic monotherapy





Network diagram for cancer: biologic monotherapy

- The overall odds (95% CrI) of cancer by the type of medication, and type of biologic versus MTX/DMARD were as follows:
  1. Type of medication
    - i) Compared to TNF inhibitors, the OR of cancer with non-TNF biologic were not statistically significantly different at 0.95 (95% CrI, 0.22 to 4.35).
  2. Type of biologic: receptor versus antibody
    - i) Compared to etanercept monotherapy, neither monoclonal TNF antibody monotherapy nor non-TNF biologic monotherapy, were associated with any significant differences in the odds of cancer, OR 0.91 (95% CrI, 0.06 to 13.28) and 0.91 (95% CrI, 0.17 to 5.40), respectively.

### Authors' conclusions and comments

Implications for practice

[...]

Biologic monotherapy improved RA signs and symptoms (ACR50), physical function [...] compared to active comparator (MTX/other DMARDs). There were no significant differences in RA remission. We noted inconclusive results for withdrawals due to adverse events, serious adverse events and cancer with biologic monotherapy versus active comparator, with wide confidence intervals.

[...]

*Please note*

No restriction on degree of severity of RA.

Network diagram shown for cancer only. Results from NMA for all other EP therefore not reported. Integration of multi-arm studies generally unclear.

All MA with random effects model (except MA on cancer), regardless of statistical heterogeneity. Radiographic endpoints and ACR 50 not reported.

---

**Singh JA et al., 2016 [20].**

Biologics or tofacitinib for rheumatoid arthritis in incomplete responders to methotrexate or other traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs: a systematic review and network meta-analysis (Review)

**Research question**

To assess the benefits and harms of nine biologics (abatacept, adalimumab, anakinra, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab, tocilizumab) and small molecule tofacitinib, versus comparator (MTX, DMARD, placebo (PL), or a combination) in adults with rheumatoid arthritis who have failed to respond to methotrexate (MTX) or other disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs), i.e., MTX/DMARD incomplete responders (MTX/DMARD-IR).

**Methods**

Population:

- Adults, 18 years or older, with RA meeting the 1987 American College of Rheumatology (ACR) classification criteria for RA or the 2010 ACR/European League Against Rheumatism (EULAR) classification criteria for RA and who were MTX/DMARD-experienced (including MTX/DMARD-IR).

Intervention:

- Biologics (abatacept, adalimumab, anakinra, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab, tocilizumab) or tofacitinib used alone or in combination with traditional DMARD/ other biologics

Comparator:

- placebo (PL) alone
- placebo plus traditional DMARDs (including methotrexate (MTX))
- biologics
- combinations of DMARDs.

Outcomes

- ACR50,
- RA disease remission: defined as DAS less than 1.6 or DAS28 less than 2.6
- (modified) Health Assessment Questionnaire ([m]HAQ) score change, proportion achieving minimal clinically important difference on HAQ 0.22 or less
- Radiographic progression: measured by Larsen/Sharp/modified Sharp scores,

- Withdrawals due to adverse events,
- Serious adverse events (SAEs)
- Cancer.

#### Literature search:

- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; The Cochrane Library 2015, Issue 6), MEDLINE (via OVID1946 to June 2015), and Embase (via OVID 1947 to June 2015)

#### Quality assessment of studies:

- Cochrane 'Risk of bias' tool & GRADE approach

### Results

#### Number/characteristics of studies:

- Update includes 90 RCTs; 79 RCTs with 32,874 participants provided usable data
- Intervention: no distribution reported
- Comparator: no distribution reported
- Duration: 87% of trials  $\leq$  12 months, 13%  $>$  12 months

#### Quality of the studies:

- Few trials were at high risk of bias for blinding of assessors/participants (13% to 21%), selective reporting (4%) or major baseline imbalance (8%); a large number had unclear risk of bias for random sequence generation (68%) or allocation concealment (74%)

#### Study results:

##### **HAQ:**

- Results from standard meta-analysis (MA):
  - 29 studies with 10,403 participants
  - Biologic therapy associated with statistically significant improvement in HAQ scores vs. comparator (MTX/DMARD/PL), in patients taking biologic with concomitant MTX/DMARD with a mean difference (MD) of -0.25 (95% CI -0.28 to -0.22),  $I^2 = 95\%$  ( $P < 0.00001$ )

##### **Remission (defined as DAS less than 1.6 or DAS28 less than 2.6):**

- Results from standard meta-analysis (MA):
  - 21 studies with 8,691 participants
  - Participants receiving biologic +MTX/DMARD had higher odds of remission vs. comparator (MTX/DMARD/PL) with an OR of 3.81 (95%CI, 2.90 to 5.00);  $I^2 = 60\%$  ( $P = 0.0002$ )

##### **Withdrawals due to adverse events**

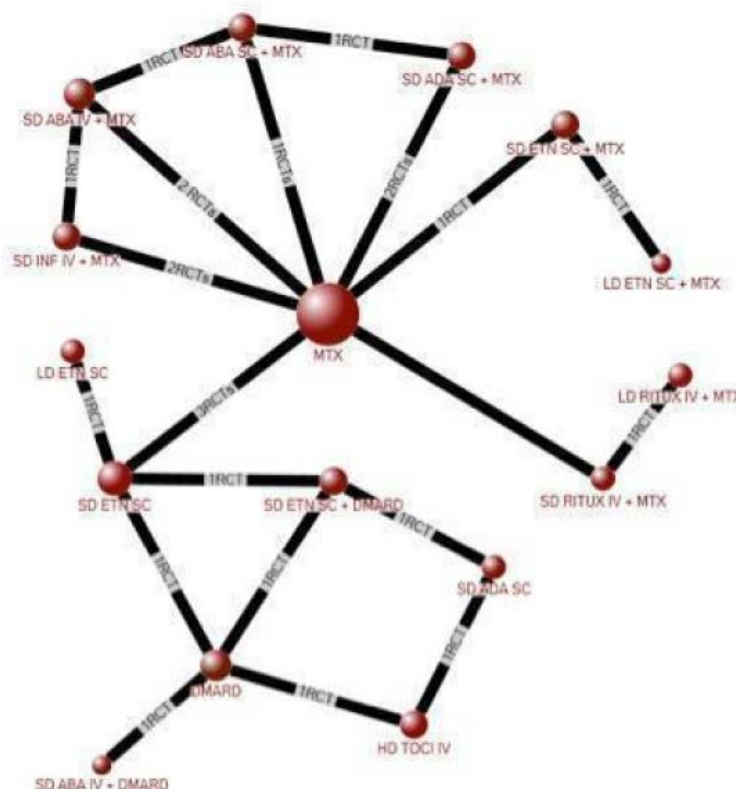
- Results from standard MA:
  - 42 studies with 16,756 participants
  - Biologic therapy associated with no statistically significant increase in the likelihood of withdrawals due to adverse events, vs. comparator (MTX/DMARD/PL), OR of 1.14 (95% CI, 0.97 to 1.35),  $I^2 = 0\%$

### Serious adverse events

- Results from standard MA:
  - 39 studies with 17,499 participants
  - Biologic therapy not associated with statistically significant increase in odds of SAEs versus comparator (MTX/DMARD/PL), Peto OR 1.12 (95% CI 0.99 to 1.27),  $I^2 = 12\%$  (P=0,26)

### Cancer

- Results from standard MA:
  - 15 studies with 5,661 participants
  - Biologic therapy is inconclusive in the risk of cancer due to few events and resulting wide confidence intervals, compared to comparator (MTX/DMARD/PL), Peto OR of 1.07 (95% CI 0.68 to 1.68);  $I^2 = 0\%$
- Results from NMA:
  - Network with 24 studies with 10,843 participants, 19 studies included at least one arm with participants on a biologic with concomitant MTX/other DMARDs (most often MTX)



*Network diagram for cancer*

- The overall odds (95% CrI) of cancer by the type of biologic:
  1. Type of biologic (23 studies, 9,386 participants)

i) Participants receiving MTX/DMARD, compared to TNF inhibitors, the odds of cancer with non-TNF biologic were no different, Peto OR was 0.83 (95% CrI 0.38 to 1.71).

2. Type of biologic: receptor versus antibody (23 studies, 9,386 participants)

i) In participants receiving MTX, compared to non-TNF biologic, neither etanercept nor monoclonal TNF antibodies, were associated with any significant differences in the odds of cancer, Peto OR 1.54 (95% CrI 0.56 to 4.51) and 1.00 (95% CrI 0.38 to 2.62), respectively.

### Authors' conclusions and comments

Based primarily on RCTs of 6 months' to 12 months' duration, there is moderate quality evidence that the use of biologic+MTX/ DMARD in people with rheumatoid arthritis who have failed to respond to MTX or other DMARDs results in clinically important improvement in function and higher ACR50 and remission rates, and increased risk of serious adverse events than the comparator (MTX/DMARD/PL; high quality evidence). Radiographic progression is slowed but its clinical relevance is uncertain. Results were inconclusive for whether biologics + MTX/DMARDs are associated with an increased risk of cancer or withdrawals due to adverse events.

#### *Please note*

No restriction on degree of severity of RA.

No separate analyses by active comparator and placebo.

Network diagram shown for cancer only. Results from NMA for all other EP therefore not reported. Integration of multi-arm studies generally unclear.

All MA with random effects model (except MA on SAE & cancer), regardless of statistical heterogeneity.

Radiographic endpoints and ACR 50 not reported.

---

### Hazlewood GS et al., 2016 [12].

Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis: A network meta-analysis

**See also: Hazlewood GS et al., 2016 [13].**

#### Research question

To compare methotrexate and methotrexate-based DMARD combinations for rheumatoid arthritis in patients naïve to or with an inadequate response (IR) to methotrexate.

#### Methods

##### Population:

- Adults (age > 18 years) with RA, according to 1958, 1987 or 2010 classification criteria

##### Intervention:

- Oral methotrexate monotherapy
- Parenteral methotrexate monotherapy (subcutaneous or intra-muscular)

- Methotrexate combined with conventional synthetic DMARDs. Conventional synthetic DMARDs were limited to: anti-malarials (hydroxychloroquine/chloroquine), sulfasalazine, leflunomide, cyclosporine, intra-muscular gold and azathioprine.
- Methotrexate combined with biologic DMARDs, including anti-TNF inhibitors (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab), abatacept, rituximab, and tocilizumab.
- Methotrexate combined with tofacitinib

Comparator:

- Not specified.

Outcomes

- Major outcomes (ACR50 response, radiographic progression and withdrawals due to adverse events)
- Multiple minor outcomes

Literature search:

- MEDLINE, EMBASE and CENTRAL from inception to January 19, 2016.

Quality assessment of studies:

Cochrane 'Risk of bias' tool & GRADE approach

**Results**

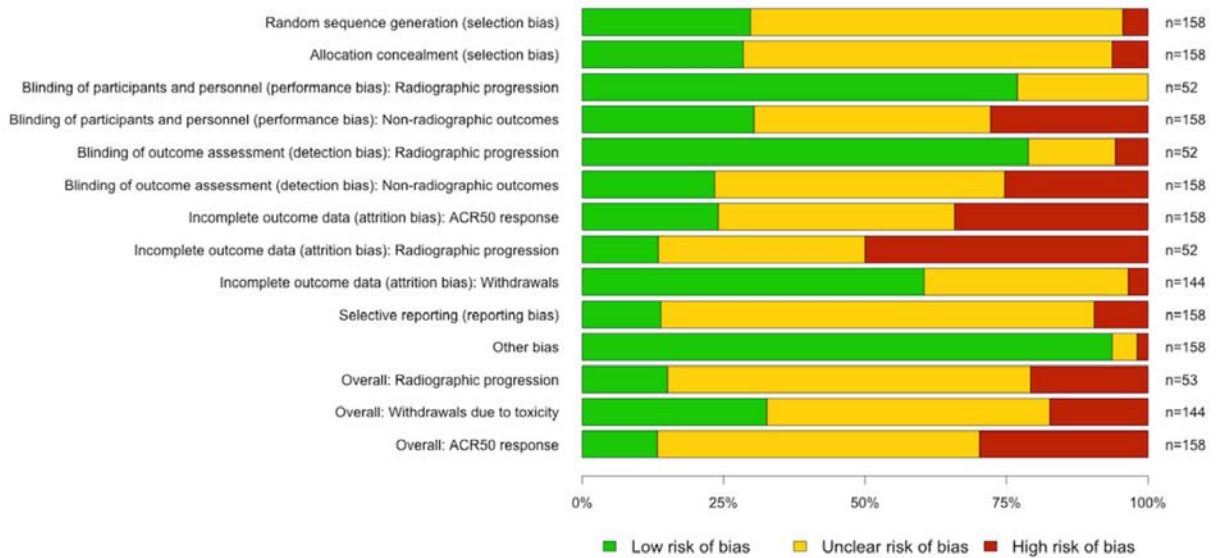
Number/characteristics of studies:

- 158 trials included over 37,000 patients
- Interventions:
  - 80 (51%) compared methotrexate + biologic DMARDs or tofacitinib to methotrexate monotherapy or made comparisons of different dosing formulations (subcutaneous or intravenous) of the same biologic DMARD
  - 8 'comparative effectiveness' trials, with four providing head-to-head comparisons of different biologic DMARDs/tofacitinib and four comparing methotrexate + biologic DMARDs to methotrexate + conventional synthetic DMARD therapy
  - Trials ranged in duration from 12 to 104 weeks

Characteristics of population:

- Median baseline swollen joint count across the trials was high at 15, with a similar distribution across medication classes.

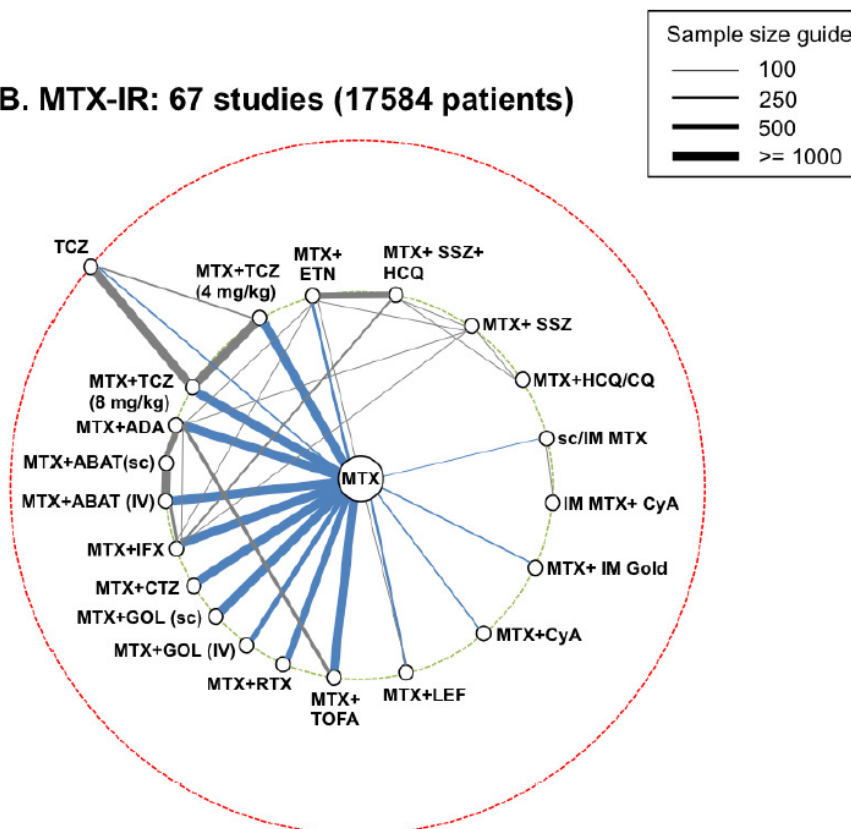
Quality of the studies:



*Methodological quality of included reviews*

Study results:

**B. MTX-IR: 67 studies (17584 patients)**



*Networks of included studies for methotrexate-inadequate response populations (B). Each line represents a direct comparison between two treatments from one or more trials. The line thickness is directly proportional to the total sample size of all trials for that comparison (line length has no meaning). Biologic/targeted synthetic DMARDs are shown on the left of each network and conventional synthetic DMARDs on the right. Treatments on the innermost circle (green hashed line) are treatments of interest, whereas treatments on the outermost circle (red hashed line) are*



other treatments that form links between treatments of interest. Comparisons to methotrexate are shown in blue. Two trials were included in both analyses.

### Withdrawals due to adverse events

- 53 trials with a total follow-up of 9950 patient-years included
- Methotrexate plus ciclosporin and methotrexate plus tocilizumab 8 mg/kg were the only treatments with statistically significant higher rates of withdrawals due to adverse events relative to oral methotrexate (RR = 3.27 [95 CI; 1.20 to 9.57]); Low (indirectness, imprecision)
- In pair wise comparisons, MTX plus subcutaneous abatacept and methotrexate plus intravenous abatacept were associated with a statistically significant lower rate of withdrawals due to adverse events than several treatments, including methotrexate plus biologic DMARDs and triple therapy.

**Table C14. Treatment rankings for withdrawals due to adverse events: MTX-inadequate response**

Intervention	Probability that treatment is best (%)	Average ranking (1=best, 17=worst) median (95%CrI)
MTX+ABAT (sc)	64.75	1 (1 to 5)
MTX+GOL (sc)	10.53	5 (1 to 15)
MTX+GOL (IV)	9.03	8 (1 to 17)
MTX+ABAT (IV)	6.85	3 (1 to 7)
MTX+ETN	3.18	7 (1 to 15)
MTX+IMGold	2.87	16 (1 to 17)
MTX+RTX	0.77	13 (3 to 17)
MTX+LEF	0.61	12 (3 to 17)
MTX+TOFA	0.43	7 (2 to 15)
MTX+CTZ	0.38	9 (3 to 16)
MTX	0.28	5 (2 to 8)
MTX+SSZ+HCQ	0.18	12 (4 to 17)
MTX+TCZ (4 mg/kg)	0.06	11 (4 to 16)
MTX+CyA	0.04	16 (7 to 17)
MTX+TCZ (8 mg/kg)	0.03	11 (5 to 16)
MTX+IFX	0.01	11 (5 to 15)
MTX+ADA	0	9 (4 to 15)

### Authors' conclusions and comments

#### Implications for practice

On the basis of all available direct and indirect evidence, our results suggest that triple therapy (methotrexate + sulfasalazine + hydroxychloroquine) is effective in [...] methotrexate inadequate response patients and not statistically different from methotrexate plus biologic therapy for controlling disease activity. Other conventional synthetic DMARD combinations, including methotrexate + hydroxychloroquine, methotrexate + leflunomide and the less commonly used methotrexate + intra-muscular gold were superior to oral methotrexate after an inadequate response to methotrexate, although the quality of evidence or magnitude of effect was lower than for methotrexate + sulfasalazine + hydroxychloroquine. [...] For most treatments, withdrawals due to adverse events were similar and not statistically different from oral



methotrexate. Given these findings and cost considerations, it would be difficult to justify the use of methotrexate + biologic DMARDs prior to an adequate trial of combination therapy with methotrexate + conventional synthetic DMARDs (preferably methotrexate + sulfasalazine + hydroxychloroquine).

*Please note*

No restriction on degree of severity of RA.

Only results for the subgroup "Methotrexate-inadequate patients" presented.

Integration of multi-arm studies in NMA unclear.

Results from standard MA presented as League-Tables.

Radiographic endpoints not reported.

### 3.3 Systematische Reviews

---

#### **Bae S-C et al., 2018 [2].**

Comparison of the efficacy and safety of tofacitinib and baricitinib in patients with active rheumatoid arthritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials

#### **Research question**

The present study aimed to use a network meta-analysis to investigate the relative efficacy and safety of tofacitinib and baricitinib in patients with active RA and an inadequate response to disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) or biologics.

#### **Methods**

##### Population:

- Active RA that responded inadequately to DMARDs or biologics

##### Intervention:

- Tofacitinib or baricitinib in combination with DMARDs including MTX

##### Comparator:

- Placebo in combination with DMARDs including MTX

##### Outcomes (e.g. primary/secondary outcomes):

- Efficacy outcome: ACR 20% improvement (achieved an ACR20 response)
- Safety outcome: number of patients who experienced serious adverse events (SAEs)

##### Literature search:

- MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Controlled Trials Register, and the American College of Rheumatology (ACR) and European League against Rheumatism (EULAR) conference proceedings up to April 2018

##### Quality assessment of studies:

- Jadad

#### **Results**

##### Number/ characteristics of studies:

- 12 RCT with 5883 patients (2964 events for efficacy and 206 events for safety)
- Follow-up duration 6 months in 2 RCT, 3 month in 10 RCT

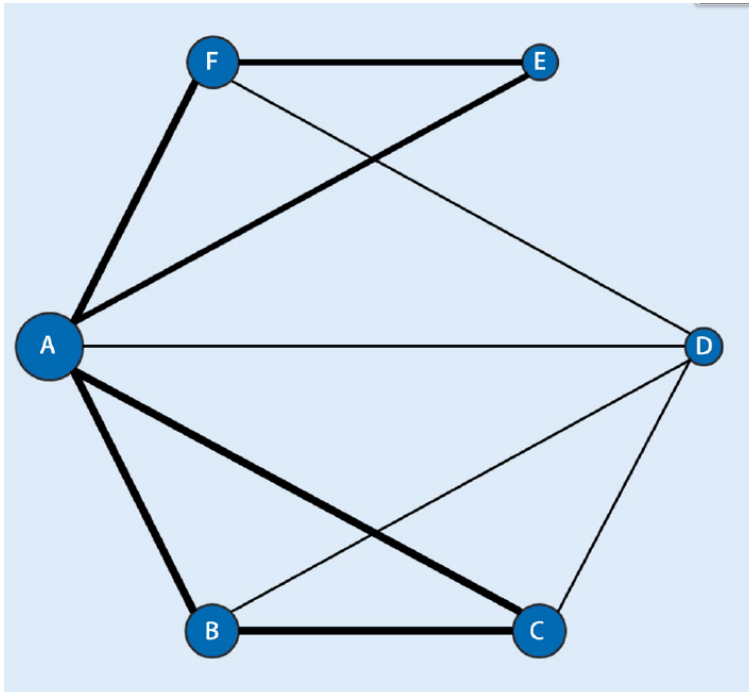
##### Characteristics of population:

- 3 RCT with DMARD- incomplete response (IR) patients (N=1541)
- 7 RCT with MTX-IR patients (N=3416)
- 1 RCT with TNF-IR patients (N=399)
- 1 RCT with Biologic-IR patients (N=527)

Quality of the studies:

- Jadad scores between 3 - 5 (Median: 3,5)

Study results:



*Evidence network diagram of network meta-analysis comparisons. The width of each edge is proportional to the number of randomized controlled trials comparing each pair of treatments, and the size of each treatment node is proportional to the number of randomized participants (sample size). A: Placebo+MTX, B: Tofacitinib 5mg+MTX, C: Tofacitinib 10mg+MTX, D: Adalimumab+MTX, E: Baricitinib 2mg+MTX, F Baricitinib 4mg+MTX*

- Results of the random- and fixed effects models yielded the same interpretation, indicating that the results of this network meta-analysis were robust
- Inconsistency plots assessing network inconsistencies between direct and indirect estimates showed a low possibility of inconsistencies that might significantly affect the results of the network meta-analysis

## Safety (SAE)

Adalimumab+MTX					
0.82 (0.25 – 2.50)	Baricitinib 2 mg+MTX				
0.54 (0.22 – 1.31)	0.66 (0.31 – 1.54)	Placebo+MTX			
0.56 (0.21 – 1.50)	0.67 (0.31 – 1.59)	1.03 (0.55 – 1.86)	Baricitinib 4 mg+MTX		
0.40 (0.16 – 1.04)	0.49 (0.18 – 1.38)	0.74 (0.39 – 1.42)	0.71 (0.30 – 1.84)	Tofacitinib 10 mg+MTX	
0.39 (0.15 – 1.01)	0.48 (0.17 – 1.34)	0.72 (0.38 – 1.35)	0.70 (0.30 – 1.72)	0.98 (0.56 – 1.71)	Tofacitinib 5 mg+MTX

**b**

League tables showing the results of the network meta-analysis comparing the effects of all drugs including odds ratios and 95% credible intervals. *b* Tolerability: Odds ratio <1 indicates that the top-left treatment is better

- Ranking probability based on SUCRA values indicated that adalimumab+MTX, baricitinib 2mg+MTX, and placebo+MTX had a higher probability of being the safest treatment (SUCRA= 0.877, 0.782, 0.475, respectively), followed by baricitinib 4mg+MTX (SUCRA= 0.474), tofacitinib 10mg+MTX (SUCRA= 0.208), and tofacitinib 5mg+MTX (SUCRA=0.184)

### Authors' conclusions and comments

In conclusion, we conducted a Bayesian network meta-analysis involving 12 RCTs and found that tofacitinib 10mg+MTX and baricitinib 4mg+MTX were the most efficacious interventions for RA patients with an inadequate response to DMARD or biologics therapy and that neither was associated with a significant risk of SAEs. Long-term studies are warranted to determine the relative efficacy and safety of tofacitinib and baricitinib in a large number of patients with active RA that is inadequately responsive to MTX or biologics.

#### Please Note

No restriction on degree of severity of RA.

Jadad not adequate to assess risk of bias comprehensively.

Results on ACR20 not extracted.

Results of standard MA provided as League tables.

Integration of multi-arm studies in NMA unclear.

Short follow-up (3 month) in 10/12 RCT.

---

### Bae S-C et al., 2018 [1].

Comparative efficacy and safety of TNF-inhibitor plus methotrexate versus oral triple therapy in patients with active rheumatoid arthritis inadequately responding to methotrexate: A meta-analysis of randomized controlled trials

## **Research question**

The study aimed to assess the efficacy and safety of tumor necrosis factor inhibitor (TNFI) with methotrexate (MTX) vs. oral triple therapy in patients with active rheumatoid arthritis (RA), showing inadequate response to MTX.

## **Methods**

### Population:

- Patients with active RA who exhibited an inadequate response to MTX

### Intervention:

- TNFI+MTX

### Comparator:

- triple therapy

### Outcomes (e.g. primary/secondary outcomes):

- Efficacy outcome: ACR20, ACR50, and ACR70 response rate, change in total Sharp score
- Safety outcome: incidence of infection, number of serious adverse events (AEs), and number of patients withdrawn due to AEs

### Literature search:

- PubMed, Embase, and the Cochrane Controlled Trials Register to identify available articles (up to June 2017)

### Quality assessment of studies:

- Jadad

## **Results**

### Number/ characteristics of studies:

- 3 RCT with 990 patients (2964 events for efficacy and 206 events for safety)
- Follow-up periods ranged from 24 to 104 weeks

### Characteristics of population:

- 558 patients randomized to TNFI+MTX,
- 432 patients randomized to triple therapy

### Quality of the studies:

- Jadad scores between 3 - 5

### Study results:

- With respect to the number of patients who experienced at least one serious adverse event, there was no significant difference between the TNFI+MTX group and the triple therapy group (RR 1.033, 95% CI 0.710 – 1.504,  $p = 0.864$ )
- Withdrawal due to AEs did not differ between the TNFI+MTX group and the triple therapy group (RR 0.736, 95% CI 0.431 – 1,257,  $p = 0.261$ )

- TNFI+MTX resulted in more infections than did triple therapy (RR 1.513, 95% CI 1.149 – 1.992,  $p = 0.003$ ,  $I^2 = 0\%$ )

#### **Authors' conclusions and comments**

[...] However, we also found that TNFI+MTX was associated with a higher risk of infection. Our results suggest a difference in efficacy and safety between TNFI+MTX and triple therapy in patients with active RA refractory to MTX therapy. Long-term studies are needed to determine the relative efficacy and safety of TNFI+MTX and triple therapy in a large number of patients with active RA who inadequately respond to MTX.

#### *Please Note*

No restriction on degree of severity of RA.

Jadad not adequate to assess risk of bias comprehensively.

Weights assigned in MA (fixed effect model) not presented.

Unclear how different follow-up durations (24 weeks, 48-102 weeks, 104 weeks) were taken into account.

Radiographic endpoints and ACR response not reported.

## 3.4 Leitlinien

---

**National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2018 [17,18].**

Rheumatoid arthritis in adults: management

Published: 11 July 2018

### **Aim/Research question:**

### **Methods**

#### Basis of guideline development:

- Evidence report F DMARDs describes relevant systematic evidence review (searches in Medline & Embase until Oct 2017)
- Development of recommendations by the committee based on:
  - Summaries of clinical and health economic evidence and quality (as presented in evidence reports A–I).
  - Evidence tables of the clinical and health economic evidence reviewed from the literature.
  - Forest plots (in appendices to the relevant evidence reports).
- When clinical and health economic evidence was of poor quality, conflicting or absent, the committee drafted recommendations based on its expert opinion.
- Use of consensus processes (formal or informal as required)
- Where recommendations end [2009], the evidence has not been reviewed since the original guideline.

#### Level of Evidence (LoE) / Strength of Recommendation (SoR):

- Own checklists for quality assessment and application of GRADE
- GoR reflected in wording:
  - The strength of the recommendation (for example the word 'offer' was used for strong recommendations and 'consider' for weaker recommendations).
  - "To avoid giving the impression that higher grade recommendations are of higher priority for implementation, NICE no longer assigns grades to recommendations".

#### *Please Note*

Although the guideline is dated July 2018, most recommendations for drug therapy have not been changed since 2009.

Cited evidence of recommendations often NICE technology appraisal guidance. No further link between evidence and recommendation.

## **Recommendations**

### **1.5 Further pharmacological management**

#### Biological and targeted synthetic DMARDs

The recommendations below are from NICE technology appraisal guidance 72. The 2009 guideline committee reviewed the evidence on anakinra and incorporated the recommendations into the guideline. The technology appraisal was then withdrawn.

- 1.5.1 On the balance of its clinical benefits and cost effectiveness, anakinra is not recommended for the treatment of RA, except in the context of a controlled, long-term clinical study. [2009]
- 1.5.2 Patients currently receiving anakinra for RA may suffer loss of wellbeing if their treatment were discontinued at a time they did not anticipate. Therefore, patients should continue therapy with anakinra until they and their consultant consider it is appropriate to stop. [2009]
- 1.5.3 Do not offer the combination of tumour necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) inhibitor therapy and anakinra for RA. [2009]

#### Glucocorticoids

- 1.5.4 Offer short-term treatment with glucocorticoids for managing flares in adults with recent-onset or established disease to rapidly decrease inflammation. [2009]
- 1.5.5 In adults with established RA, only continue long-term treatment with glucocorticoids when:
  - the long-term complications of glucocorticoid therapy have been fully discussed, and
  - all other treatment options (including biological and targeted synthetic DMARDs) have been offered. [2009, amended 2018]

### **Inadequate response to conventional DMARDs**

#### Biologicals: Sarilumab

- The following recommendations are an extract from NICE technology appraisal guidance on sarilumab for moderate to severe rheumatoid arthritis.
- Sarilumab, with methotrexate, is recommended as an option for treating active rheumatoid arthritis in adults whose disease has responded inadequately to intensive therapy with a combination of conventional DMARDs, only if:
  - disease is severe (a DAS28 of more than 5.1) [...].
- Sarilumab can be used as monotherapy for people who cannot take methotrexate because it is contraindicated or because of intolerance, when the criteria above are met.

Why we made the recommendations on sarilumab:

- Clinical trials showed sarilumab plus methotrexate or conventional DMARDs to be more effective than methotrexate or conventional DMARDs for treating moderate to severe active rheumatoid arthritis that has not responded adequately to conventional DMARDs. The trials also showed that for treating severe active rheumatoid arthritis that has not responded adequately to conventional DMARDs, sarilumab alone is more effective than adalimumab alone.



Biologicals: Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept

- The following recommendations are from NICE technology appraisal guidance on adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for rheumatoid arthritis not previously treated with DMARDs or after conventional DMARDs only have failed.
- Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept, all in combination with methotrexate, are recommended as options for treating rheumatoid arthritis, only if:
  - disease is severe, that is, a DAS28 greater than 5.1 and
  - disease has not responded to intensive therapy with a combination of conventional DMARDs [...].
- Adalimumab, etanercept, certolizumab pegol or tocilizumab can be used as monotherapy for people who cannot take methotrexate because it is contraindicated or because of intolerance, when the criteria above are met.

Biologicals: Anakinra

- On the balance of its clinical benefits and cost effectiveness, anakinra is not recommended for the treatment of rheumatoid arthritis [...].
- Patients currently receiving anakinra for rheumatoid arthritis may suffer loss of wellbeing if their treatment were discontinued at a time they did not anticipate. Therefore, patients should continue therapy with anakinra until they and their consultant consider it is appropriate to stop.
- Do not offer the combination of TNF- $\alpha$  inhibitor therapy and anakinra for RA.

Other immunomodulatory therapies: Tofacitinib

- The following recommendations are an extract from NICE technology appraisal guidance on tofacitinib for moderate to severe rheumatoid arthritis.
- Tofacitinib, with methotrexate, is recommended as an option for treating active rheumatoid arthritis in adults whose disease has responded inadequately to intensive therapy with a combination of conventional DMARDs, only if:
  - disease is severe (a DAS28 of more than 5.1) [...].
- Tofacitinib can be used as monotherapy for adults who cannot take methotrexate because it is contraindicated or because of intolerance, when the criteria above are met.

Why we made the recommendations on tofacitinib:

- Clinical trial evidence shows tofacitinib plus conventional DMARDs is more effective than conventional DMARDs alone for treating moderate and severe active rheumatoid arthritis that has not responded adequately to conventional or biological DMARDs.
- Clinical trial evidence also shows that tofacitinib plus methotrexate is not worse in effectiveness than the biological DMARD adalimumab plus conventional DMARDs in people whose disease has responded inadequately to conventional DMARDs.

Other immunomodulatory therapies: Baricitinib

- The following recommendations are an extract from NICE's technology appraisal guidance on baricitinib for moderate to severe rheumatoid arthritis.

- Baricitinib, with methotrexate, is recommended as an option for treating active rheumatoid arthritis in adults whose disease has responded inadequately to intensive therapy with conventional DMARDs, only if:
  - disease is severe (a DAS28 of more than 5.1) [...].
- Baricitinib can be used as monotherapy for people who cannot take methotrexate because it is contraindicated or because of intolerance, when the above criteria are met.

Why we made the recommendations on baricitinib

- Clinical trials showed baricitinib plus conventional DMARDs to be more effective than conventional DMARDs alone for treating severe active rheumatoid arthritis that has not responded adequately to conventional or biological DMARDs
- Baricitinib plus conventional DMARDs was also shown to have similar effectiveness to the biological DMARD adalimumab in people whose disease has responded inadequately to conventional DMARDs.

### **Inadequate response or intolerance to biological DMARDs, and rituximab is suitable**

#### Rituximab

- The following recommendations are an extract from NICE technology appraisal guidance on adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor.
- Rituximab in combination with methotrexate is recommended as an option for the treatment of adults with severe active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to, or are intolerant of, other DMARDs, including at least one TNF inhibitor.

### **Inadequate response or intolerance to biological DMARDs, and rituximab is not suitable**

#### Biologicals: Sarilumab

- The following recommendations are an extract from NICE technology appraisal guidance on sarilumab for moderate to severe rheumatoid arthritis.
- Sarilumab, with methotrexate, is recommended as an option for treating active rheumatoid arthritis in adults whose disease has responded inadequately to or who cannot have other DMARDs, including at least 1 biological DMARD, only if:
  - disease is severe (a DAS28 of more than 5.1) and
  - they cannot have rituximab [...].
- Sarilumab can be used as monotherapy for people who cannot take methotrexate because it is contraindicated or because of intolerance, when the criteria above are met.

#### Biologicals: Adalimumab, etanercept, infliximab and abatacept

- The following recommendations are an extract from NICE technology appraisal guidance on adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor.
- Adalimumab, etanercept, infliximab and abatacept, each in combination with methotrexate, are recommended as treatment options only for adults with severe active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to, or have an intolerance of, other DMARDs, including at least one TNF inhibitor, and who cannot receive rituximab therapy because they

have a contraindication to rituximab, or when rituximab is withdrawn because of an adverse event.

- Adalimumab monotherapy and etanercept monotherapy are recommended as treatment options for adults with severe active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to, or have an intolerance of, other DMARDs, including at least one TNF inhibitor, and who cannot receive rituximab therapy because they have a contraindication to methotrexate, or when methotrexate is withdrawn because of an adverse event.

#### Biologicals: Golimumab

- The following recommendations are from NICE technology appraisal guidance on golimumab for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of previous disease-modifying anti-rheumatic drugs.
- Golimumab in combination with methotrexate is recommended as an option for the treatment of rheumatoid arthritis in adults whose rheumatoid arthritis has responded inadequately to other DMARDs, including a TNF inhibitor, if:
  - it is used as described for adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept (NICE technology appraisal guidance 195) [...].

#### Biologicals: Certolizumab pegol

- The following recommendations are from NICE technology appraisal guidance on certolizumab pegol for treating rheumatoid arthritis after inadequate response to a TNF-alpha inhibitor.
- Certolizumab pegol, in combination with methotrexate, is recommended as an option for treating active rheumatoid arthritis in adults whose disease has responded inadequately to, or who cannot tolerate, other DMARDs including at least 1 TNF-alpha inhibitor, only if:
  - disease activity is severe and
  - rituximab is contraindicated or not tolerated [...].
- Certolizumab pegol, as monotherapy, is recommended as an option for treating active rheumatoid arthritis in adults whose disease has responded inadequately to, or who cannot tolerate, other DMARDs including at least 1 TNF-alpha inhibitor, only if:
  - disease is severe and
  - rituximab therapy cannot be given because methotrexate is contraindicated or not tolerated [...].

#### Biologicals: Tocilizumab

- The following recommendations are from NICE technology appraisal guidance on tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis.
- Tocilizumab in combination with methotrexate is recommended as an option for the treatment of rheumatoid arthritis in adults if:
  - the disease has responded inadequately to DMARDs and a TNF inhibitor and the person cannot receive rituximab because of a contraindication to rituximab, or because rituximab is withdrawn because of an adverse event, and tocilizumab is used as described for adalimumab, etanercept, infliximab and abatacept (NICE technology appraisal guidance 195) [...].

#### Other immunomodulatory therapies: Tofacitinib

- The following recommendations are an extract from NICE's technology appraisal guidance on tofacitinib for moderate to severe rheumatoid arthritis.
- Tofacitinib, with methotrexate, is recommended as an option for treating active rheumatoid arthritis in adults whose disease has responded inadequately to, or who cannot have, other DMARDs, including at least 1 biological DMARD, only if:
  - disease is severe (a DAS28 of more than 5.1) and
  - they cannot have rituximab [...].
- Tofacitinib can be used as monotherapy for adults who cannot take methotrexate because it is contraindicated or because of intolerance, when the criteria above are met.

#### Other immunomodulatory therapies: Baricitinib

- The following recommendations are an extract from NICE's technology appraisal guidance on baricitinib for moderate to severe rheumatoid arthritis.
- Baricitinib, with methotrexate, is recommended as an option for treating active rheumatoid arthritis in adults whose disease has responded inadequately to or who cannot have other DMARDs, including at least 1 biological DMARD, only if:
  - disease is severe (a DAS28 of more than 5.1) and
  - they cannot have rituximab [...].
- Baricitinib can be used as monotherapy for people who cannot take methotrexate because it is contraindicated or because of intolerance, when the above criteria are met.

### **Inadequate response to rituximab and other biological DMARDs**

#### Biologicals: Sarilumab

- The following recommendations are an extract from NICE technology appraisal guidance on sarilumab for moderate to severe rheumatoid arthritis.
- Sarilumab, with methotrexate, is recommended as an option for treating active rheumatoid arthritis in adults whose disease has responded inadequately to rituximab and at least 1 biological DMARD, only if:
  - disease is severe (a DAS28 of more than 5.1) [...].

#### Biologicals: Tocilizumab

- The following recommendations are from NICE technology appraisal guidance on tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis.
- Tocilizumab in combination with methotrexate is recommended as an option for the treatment of rheumatoid arthritis in adults if:
  - the disease has responded inadequately to one or more TNF inhibitor treatments and to rituximab.

#### *Sources*

Sarilumab for moderate to severe rheumatoid arthritis (2017) NICE technology appraisal guidance 485  
Tofacitinib for moderate to severe rheumatoid arthritis (2017) NICE technology appraisal guidance 480  
Baricitinib for moderate to severe rheumatoid arthritis (2017) NICE technology appraisal guidance 466

Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for rheumatoid arthritis not previously treated with DMARDs or after conventional DMARDs only have failed (2016) NICE technology appraisal guidance 375

Certolizumab pegol for treating rheumatoid arthritis after inadequate response to a TNF-alpha inhibitor (2016) NICE technology appraisal guidance 415

Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis (2012) NICE technology appraisal guidance 247

Golimumab for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of previous disease-modifying anti-rheumatic drugs (2011) NICE technology appraisal guidance 225

Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor (2010) NICE technology appraisal guidance 195

---

## **Fiehn C et al., 2018 [5,6].**

*Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. (DGRh)*

S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten

Stand: 01.04.2018, gültig bis 31.03.2023

### **Aim/Research question:**

- Hintergrund: Medikamentöse Therapiestrategien zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis sind entscheidend für den Langzeitverlauf. Sie dienen dem Ziel, durch frühe und konsequente Unterdrückung der Entzündung Gelenkzerstörung zu verhindern und damit die Funktion zu erhalten.
- Ziel der Arbeit: Erarbeitung eines Konsenses für evidenzbasierte Empfehlungen zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten in Deutschland.

### **Methods**

#### Basis of guideline development:

- Bei der Konzeption und der Durchführung der Leitlinie wurde den Empfehlungen der EULAR und des Manuals der AWMF für die Erstellung von Empfehlungen und Leitlinien gefolgt.
- Die Empfehlungen in einem strukturierten Konsensprozess mit Unterstützung von externen, speziell geschulten Moderatoren der AWMF ohne Interessenkonflikte erarbeitet
- Stimmenthaltung von Personen mit potenziellem Interessenkonflikt
- Durchführung einer systematischen Literaturrecherche: Medline (PubMed), Cochrane Library sowie Embase für den Zeitraum 01.01.2013 bis 21.03.2016 + diverse nachträgliche Recherchen
- Evidenzbewertung mittels Cochrane RoB-Methode

#### Level of Evidence (LoE) / Strength of Recommendation (SoR):

- Empfehlungsgrade nach der Systematik des Oxford Centre for Evidence-Based Medicine von 2009

#### *Please Note*

Prozess der Literatursuche nicht nachvollziehbar. Nach Ti/Ab-Screening 9884 Abstracts „offen“. Diverse nachträgliche Recherchen und Hinzufügen von Literatur. Auswahl von finalen 30 Volltexten nicht transparent dargestellt.

Empfehlungen sind mit einem Empfehlungsgrad, keinem Evidenzgrad versehen.

## Recommendations

### Empfehlung 5

Falls MTX nicht einsetzbar ist (z.B. wegen Kontraindikationen), soll eine Therapie mit Leflunomid oder mit Sulfasalazin begonnen werden. (Empfehlungsgrad A)

### Hintergrund

- Für den Vergleich MTX vs. Leflunomid existiert eine Metaanalyse auf der Basis von 4 RCTs, welche die Gleichwertigkeit beider Substanzen belegt [42] (LoE 1a).
- In einem Placebo-kontrollierten RCT wurden Leflunomid und Sulfasalazin miteinander verglichen und boten ebenfalls gleiche Wirksamkeit [95] (LoE 1b).

42. Golicki D, Newada M, Lis J et al. (2012) Leflunomide in monotherapy of rheumatoid arthritis: meta-analysis of randomized trials. *Pol Arch Med Wewn* 122:22-32

95. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL et al. (1999) Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. *European Leflunomide Study Group. Lancet* 353:259-266

### Empfehlung 7

Bei Verfehlen des Therapieziels mit der optimierten Starttherapie soll die Therapie eskaliert werden. Bei Fehlen von ungünstigen Prognosefaktoren und moderater Krankheitsaktivität kann eine Kombination mehrerer csDMARDs eingesetzt werden. Bei hoher Krankheitsaktivität und/oder Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren soll die Kombination eines csDMARD (in der Regel MTX) mit einem bDMARD oder tsDMARD zum Einsatz kommen. (Empfehlungsgrad A)

### Hintergrund

- Fehlen negative Prognosefaktoren, kann zu Woche 12 bzw. 24 eine Änderung der csDMARD-Strategie erwogen werden.
  - Eine Kombinationstherapie verschiedener csDMARD-Therapien, die MTX beinhaltet, ist in dieser Situation einem Wechsel auf eine MTX-freie csDMARD-Therapie vorzuziehen [63].
  - Die robusteste Datenlage besteht für eine Kombinationstherapie verschiedener csDMARDs nach dem s.g. O'Dell-Schema, bestehend aus MTX/SSZ/HCQ [50], wobei es keinen direkten Vergleich gegen die auch häufig angewandte Kombination aus MTX/LEF gibt.
  - Im Falle einer frühen MTX-Intoleranz sollte eine alternative csDMARD-Therapie gewählt werden.
- Beim Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren sollte bei Verfehlen des Therapiezieles unter optimierter bereits früher eine Therapie mit einem bDMARD oder einem tsDMARD erwogen werden
  - Eine Präferenz für die eine oder andere Substanzgruppe kann an dieser Stelle nicht ausgesprochen werden (siehe Empfehlung 8).
  - Auf Grund der längeren Erfahrung kommen bisher nach dem ersten csDMARD-Versagen bevorzugt bDMARDs zur Anwendung.
  - Alle bDMARDs oder tsDMARDs sollten, sofern möglich mit MTX kombiniert werden (siehe auch Empfehlung 9).

**Tab. 2. Mögliche Prädiktoren für eine schlechtere Prognose**

Prädiktor	Referenz	Evidenzgrad
Nach einer csDMARD-Therapie weiterbestehende, moderate oder hohe Krankheitsaktivität gemäß akzeptierter Indizes	[94]	1b
Hohe Akute-Phase-Reaktion (z.B. C-reaktives Protein oder BSG)	[99, 119]	1b, 2
Hohe Anzahl geschwollener Gelenke	[99, 119]	1b, 2
Nachweis von RF und/oder CCP Antikörper	[99, 114, 119]	1b, 2, 2
Initial hoher DAS28-Score	[79]	2
Nachweis von frühen Erosionen	[99]	1b,
Versagen von 2 oder mehreren csDMARDs	[62]	2

50. Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G et al. (2016) Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 353:i1777

62. Kiely P, Walsh D, Williams R et al. (2011) Outcome in rheumatoid arthritis patients with continued conventional therapy for moderate disease activity--the early RA network (ERAN). *Rheumatology (Oxford)* 50:926-931

63. Klarenbeek NB, Guler-Yuksel M, Van Der Kooij SM et al. (2011) The impact of four dynamic, goal-steered treatment strategies on the 5-year outcomes of rheumatoid arthritis patients in the BeSt study. *Ann Rheum Dis* 70:1039-1046

79. Naredo E, Valor L, De La Torre I et al. (2015) Predictive value of Doppler ultrasound-detected synovitis in relation to failed tapering of biologic therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 54:1408-1414

94. Smolen JS, Han C, Van Der Heijde DM et al. (2009) Radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: the impacts of remission and tumour necrosis factor blockade. *Ann Rheum Dis* 68:823-827

99. Smolen JS, Van Der Heijde DM, St Clair EW et al. (2006) Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. *Arthritis Rheum* 54:702-710

114. Van Der Heijde DM, Van Riel PL, Van Leeuwen MA et al. (1992) Prognostic factors for radiographic damage and physical disability in early rheumatoid arthritis. A prospective follow-up study of 147 patients. *Br J Rheumatol* 31:519-525

119. Van Leeuwen MA, Van Rijswijk MH, Sluiter WJ et al. (1997) Individual relationship between progression of radiological damage and the acute phase response in early rheumatoid arthritis. Towards development of a decision support system. *J Rheumatol* 24:20-27

### Empfehlung 8

Nach unzureichendem Ansprechen zweier csDMARD-Therapien soll eine bDMARD- oder tsDMARD-Therapie zum Einsatz kommen. (Empfehlungsgrad A)

### Hintergrund

- Der sequentielle Einsatz mehrerer csDMARDs bzw. csDMARD-Kombinationen führt nach den Ergebnissen der BeST-Studie und aus der britischen ERAN-Kohorte spätestens ab dem 2. Wechsel nur noch zu einem sehr geringen Zuwachs an Respondern.
- Bei Verzicht auf eine Eskalation in Form von zielgerichteten Therapien mit bDMARD oder tsDMARD kommt es in einem großen Anteil zum Nichterreichen der Therapieziele [41, 62] (LoE 2).



- Darüber hinaus ergibt sich mit der Anzahl der erfolglosen Wechsel ein beträchtlicher Zeitverlust, der eine vermehrte radiologische Destruktion [41] und dauerhaft einen eingeschränkten Funktionsstatus [62] mit sich bringt.
  - Welches bDMARD oder tsDMARD verwendet wird, kann in Anbetracht der Gleichwertigkeit der zur Verfügung stehenden Substanzen individuell (z.B. anhand patientenindividueller Kriterien) entschieden werden.
  - tsDMARDs, derzeit namentlich die JAK-Inhibitoren (JAKi) Tofacitinib und Baricitinib, sind eine gleichwertige alternative Therapieoption zu bDMARDs nach Versagen einer csDMARD-Therapie (LoE 1b) [23, 34, 64, 108, 113, 120]
23. Dougados M, Van Der Heijde D, Chen YC et al. (2017) Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study. *Ann Rheum Dis* 76:88-95
34. Fleischmann R, Kremer J, Cush J et al. (2012) Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 367:495-507
41. Goekoop-Ruiterman YP, De Vries-Bouwstra JK, Allaart CF et al. (2007) Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 146:406-415
62. Kiely P, Walsh D, Williams R et al. (2011) Outcome in rheumatoid arthritis patients with continued conventional therapy for moderate disease activity--the early RA network (ERAN). *Rheumatology (Oxford)* 50:926-931
64. Kremer J, Li ZG, Hall S et al. (2013) Tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 159:253-261
108. Taylor PC, Keystone EC, Van Der Heijde D et al. (2017) Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 376:652-662
113. Van Der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R et al. (2013) Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum* 65:559-570
120. Van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S et al. (2012) Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 367:508-519

### Empfehlung 9

Jede bDMARD- und tsDMARD-Therapie soll wenn möglich mit MTX kombiniert werden. (Empfehlungsgrad A)

### Hintergrund

- Für alle bDMARDs und tsDMARDs liegen Studienergebnisse vor, die Vorteile für die Kombination mit MTX im Vergleich zu monotherapeutischem Einsatz zeigen (Übersicht unter [15, 77], LoE 1a).
- MTX sollte daher bei fehlenden Kontraindikationen zumindest so lange kombiniert werden, bis eine anhaltende Remission vorliegt.
- Steht MTX als Kombinationspartner nicht zur Verfügung, so liegen für die IL-6-Rezeptor-Inhibitoren Tocilizumab und Sarilumab als auch für das tsDMARD Baricitinib die besten Monotherapie-Ergebnisse vor:
  - Tocilizumab hat in zahlreichen Studien eine gute monotherapeutische Wirkung bewiesen (Übersicht unter [16, 77]) und sich ebenso wie Sarilumab im Head-to-Head-Vergleich mit Adalimumab als monotherapeutisch überlegen erwiesen [12, 37] (LoE 1b).
  - Baricitinib zeigt klinisch in der Monotherapie die gleiche Wirksamkeit wie in Kombination mit MTX, die Kombination bietet jedoch im radiologischen Outcome noch Vorteile [36] (Evidenzgrad 1).
  - Im Fall von Tofacitinib zeigt eine neue, erst nach der systematischen Literaturrecherche publizierte Vergleichsstudie mit Adalimumab, dass Tofacitinib nur in Kombination mit MTX, nicht aber als Monotherapie, gleichwertig zu Adalimumab ebenfalls in Kombination mit MTX ist. [35]
  - JAKi sollten deswegen mit csDMARDs kombiniert werden (Evidenzgrad 5).



- Für die Anwendung anderer csDMARDs als Kombinationspartner für bDMARDs oder tsDMARDs ist die Evidenz bisher sehr begrenzt
- 12. Burmester GR, Lin Y, Patel R et al. (2017) Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis* 76:840-847
- 15. Chatzidionysiou K, Emamikia S, Nam J et al. (2017) Efficacy of glucocorticoids, conventional and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 76:1102-1107
- 16. Combe B, Landewe R, Daien CI et al. (2017) 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis* 76:948-959
- 37. Gabay C, Emery P, Van Vollenhoven R et al. (2013) Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet* 381:1541-1550
- 77. Nam JL, Takase-Minegishi K, Ramiro S et al. (2017) Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 76:1113-1136

### Empfehlung 10

Bei nicht ausreichendem Ansprechen (Verfehlen des Therapieziels) oder Unverträglichkeit der ersten bDMARD-Therapie soll der Wechsel auf ein alternatives bDMARD mit gleichem oder anderem Wirkprinzip oder auf ein tsDMARD erfolgen. Ein nochmaliger Wechsel ohne Änderung des Wirkprinzips ist nicht sinnvoll. (Empfehlungsgrad A) Wird die Therapie nach csDMARDs mit einem tsDMARD anstatt einem bDMARD begonnen, so sollte bei Nichtansprechen auf ein bDMARD gewechselt werden. (Empfehlungsgrad D)

### Hintergrund

- Gute Ergebnisse sind in kontrollierten Studien für alle 3 Möglichkeiten in RCTs, Register-Auswertungen und Metaanalysen gezeigt worden, formell allerdings nur nach Versagen einer TNF-Inhibitor-Therapie [10, 38, 47, 48, 93, 96] (LoE 1b).
- Eine bessere Wirkung bei Wechsel des Wirkmechanismus nach vorheriger erfolgloser anti-TNF-Therapie wird durch eine randomisierte Studie mit offenem Design nahegelegt [43] (LoE 2).
- Für den Einsatz von JAKi nach Versagen von nicht-TNF-Biologika liegen keine ausreichenden Studiendaten vor.
- Eine evidenzbasierte Empfehlung für das weitere Vorgehen, nachdem ein tsDMARD kein ausreichendes Ansprechen gezeigt hat, kann bisher nicht gegeben werden.

10. Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C et al. (2013) Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet* 381:451-460

38. Genovese MC, Kremer J, Zamani O et al. (2016) Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 374:1243-1252

43. Gottenberg JE, Brocq O, Perdriger A et al. (2016) Non-TNF-Targeted Biologic vs a Second Anti-TNF Drug to Treat Rheumatoid Arthritis in Patients With Insufficient Response to a First Anti-TNF Drug: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 316:1172-1180

47. Harrold LR, Reed GW, Kremer JM et al. (2015) The comparative effectiveness of abatacept versus anti-tumour necrosis factor switching for rheumatoid arthritis patients previously treated with an anti-tumour necrosis factor. *Ann Rheum Dis* 74:430-436

48. Harrold LR, Reed GW, Solomon DH et al. (2016) Comparative effectiveness of abatacept versus tocilizumab in rheumatoid arthritis patients with prior TNFi exposure in the US Corrona registry. *Arthritis Res Ther* 18:280

93. Smolen JS, Burmester GR, Combe B et al. (2016) Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomised EXXELERATE study. *Lancet* 388:2763-2774

96. Smolen JS, Kay J, Doyle MK et al. (2009) Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet* 374:210-221

### *Please Note*

Therapiealgorithmus im Anhang dargestellt (Figure 1).

**Singh JA et al., 2016 [23].**

2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis

**Aim/Research question:**

This guideline addresses 6 major topics:

- 1) use of traditional disease-modifying antirheumatic drugs (traditional/conventional DMARDs, herein referred to as DMARDs), biologic DMARDs (herein referred to as biologics), and tofacitinib, including tapering and discontinuing medications, and a treat-to-target approach;
- 2) use of glucocorticoids;
- 3) use of biologics and DMARDs in high-risk populations (i.e., those with hepatitis, congestive heart failure, malignancy, and serious infections);
- 4) use of vaccines in patients starting/receiving DMARDs or biologics;
- 5) screening for tuberculosis (TB) in the context of biologics or tofacitinib; and
- 6) laboratory monitoring for traditional DMARDs

**Methods**

Basis of guideline development:

- Consensus on clinical questions , PICO applied
- Systematic literature search in OVID Medline, Embase, and the Cochrane Library until Sept 2014
- Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) methodology,
- Patient representative involved,
- Conflicts of interest disclosed.

Level of Evidence (LoE) / Strength of Recommendation (SoR):

	Strong recommendation	Conditional recommendation
<b>Patients</b>	<b>Most people in your situation would want the recommended course of action and only a small proportion would not</b>	<i>The majority of people in your situation would want the recommended course of action, but many would not*</i>
<b>Clinicians</b>	<b>Most patients should receive the recommended course of action</b>	<i>Be prepared to help patients to make a decision that is consistent with their own values</i>
<b>Policy makers</b>	<b>The recommendation can be adapted as a policy in most situations</b>	<i>There is a need for substantial debate and involvement of stakeholders</i>

Figure 1. Implications of strong and conditional GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) methodology recommendations (154). \* = majority means >50% of the people.

**Recommendations for Early RA Patients**

**For patients with moderate or high disease activity despite DMARD therapy (with or without glucocorticoids), we strongly recommend treatment with a combination of DMARDs or a TNFi or a non-TNF biologic, with or without methotrexate (MTX) in no particular order of preference, rather than continuing DMARD monotherapy alone. Biologic therapy should be used in combination with MTX over biologic monotherapy, when possible, due to superior efficacy.**

**PICO A.7.** The recommendation is strong despite the low quality of evidence because, for a patient failing DMARD monotherapy, clinical experience and indirect evidence support the benefits of adding these treatment options, and recommending no additional treatment is not an option. When deciding which therapy to use, considerations may include cost, comorbidities, burden of taking medications (i.e., 1 versus multiple, oral versus other routes) and side-effect profile. The panel also voted that biologic therapy should be used in combination with MTX, when possible, due to superior efficacy of this combination over biologic monotherapy.

26. Van Vollenhoven RF, et al. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexaterefractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. *Lancet* 2012;379:1712–20.
27. Kume K, et al. Tocilizumab monotherapy reduces arterial stiffness as effectively as etanercept or adalimumab monotherapy in rheumatoid arthritis: an open-label randomized controlled trial. *J Rheumatol* 2011;38:2169–71.
28. Weinblatt ME, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study. *Arthritis Rheum* 2013;65:28–38.

- *If disease activity remains moderate or high despite DMARDs:*

- *use a TNFi monotherapy over tofacinib monotherapy*
- *use a TNFi + MTX over tofacinib + MTX*

**PICOs A.8 and A.9.** The recommendation is conditional because 1) the evidence is low quality, and 2) there are potential longer-term safety concerns related to tofacitinib that need more study, partly related to the shorter experience using tofacitinib.

29. Fleischmann R, et al. Phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) or adalimumab monotherapy versus placebo in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum* 2012;64:617–29.

30. Van Vollenhoven RF, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2012;367:508–19.

- *For patients with moderate or high disease activity despite any of the above DMARD or biologic therapies, we conditionally recommend adding low-dose glucocorticoids (defined as ≤10 mg/day of prednisone or equivalent). Low-dose glucocorticoids may also be used in patients who need a bridge until realizing the benefits of DMARD therapy. The risk/benefit ratio of glucocorticoid therapy is favorable as long as the dose is low and the duration of therapy is short.*

**PICOs A.6 and A.12.** The recommendation is conditional because 1) the evidence is of low quality, and 2) although glucocorticoid therapy is effective as a short-term (i.e., less than 3 months) therapy to “bridge” patients until realizing the benefits of DMARDs, this decision must be balanced by the lack of long-term glucocorticoid safety studies. The risk/benefit ratio of glucocorticoid therapy is favorable as long as the dose is low and the duration of therapy is short.

31. Bakker MF, et al. Low-dose prednisone inclusion in a methotrexatebased, tight control strategy for early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012;156:329–39.

32. Montecucco C, et al. Low-dose oral prednisone improves clinical and ultrasonographic remission rates in early rheumatoid arthritis: results of a 12-month open-label randomised study. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R112.

33. Todoerti M, et al. Early disease control by low-dose prednisone comedication may affect the quality of remission in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1193:139–45.

34. Choy EH, et al. Factorial randomised controlled trial of glucocorticoids and combination disease modifying drugs in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:656–63.

35. Svensson B, et al. Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate: a two-year randomized trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:3360–70.

36. Wassenberg S, et al, for the Low-Dose Prednisolone Therapy Study Group. Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years: a multicenter, double-blind, placebocontrolled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:3371–80.

37. Capell HA, et al. Lack of radiological and clinical benefit over two years of low-dose prednisolone for rheumatoid arthritis: results of a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2004;63:797–803.

- *For patients experiencing a flare of RA, we conditionally recommend adding short-term glucocorticoids (< 3 months of treatment) at the lowest possible dose for the shortest possible duration, to provide a favorable benefit-risk ratio for the patient.*

**PICOs A.10 and A.11.** The recommendation is conditional because the evidence is of low quality because it is indirect, and the risk/benefit ratio of glucocorticoid therapy is favorable as long as the dose is low and duration of therapy is short.

38. Van Everdingen AA, et al. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, diseasemodifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 2002;136:1–12.

39. Kirwan JR, et al. A randomised placebo controlled 12 week trial of budesonide and prednisolone in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:688–95.

40. Durez P, et al. Treatment of early rheumatoid arthritis: a randomized magnetic resonance imaging study comparing the effects of methotrexate alone, methotrexate in combination with infliximab, and methotrexate in combination with intravenous pulse methylprednisolone. *Arthritis Rheum* 2007;56:3919–27.

41. Choy EH, et al. A two year randomised controlled trial of intramuscular depot steroids in patients with established rheumatoid arthritis who have shown an incomplete response to disease modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1288–93.

42. Gerlag DM, et al. Effects of oral prednisolone on biomarkers in synovial tissue and clinical improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:3783–91.

43. Ciconelli RM, et al. A randomized double-blind controlled trial of sulphasalazine combined with pulses of methylprednisolone or placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1996;35:150–4.

### Recommendations for Established RA Patients

- **For patients with moderate or high disease activity despite DMARD monotherapy including methotrexate, we strongly recommend using combination DMARDs or adding a TNFi or a non-TNF biologic or tofacitinib (all choices with or without methotrexate) in no particular order of preference, rather than continuing DMARD monotherapy alone.** Biologic therapy should be used in combination with MTX over biologic monotherapy, when possible, due to its superior efficacy.

**PICO B.5.** The recommendation is strong despite moderate to very low quality of evidence because for a patient failing DMARD monotherapy, clinical experience and indirect evidence support the benefits of adding these treatment options, and recommending no treatment is not an option. The panel also voted that biologic therapy should be used in combination with MTX, when possible, due to superior efficacy of this combination over biologic monotherapy.

23. Moreland LW, et al. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the Treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. *Arthritis Rheum* 2012;64:2824–35.

26. Van Vollenhoven RF, et al. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexaterefractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. *Lancet* 2012;379:1712–20.

29. Fleischmann R, et al. Phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) or adalimumab monotherapy versus placebo in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum* 2012;64:617–29.

30. Van Vollenhoven RF, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2012;367:508–19.

47. Ostergaard M, et al. Significant improvement in synovitis, osteitis, and bone erosion following golimumab and methotrexate combination therapy as compared with methotrexate alone: a magnetic resonance imaging study of 318 methotrexate-naive rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 2011;63:3712–22.

48. Emery P, et al. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor a monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naive patients with active rheumatoid arthritis: twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as firstline therapy for early-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60:2272–83.

50. Gabay C, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet* 2013;381:1541–50.

51. Schiff M, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73:86–94.

52. Schiff M, et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1096–103.

53. Burmester GR, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2013;381:451–60.

54. Kremer J, et al. Tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2013;159:253–61.
55. Van der Heijde D, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelvemonth data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum* 2013;65:559–70.
56. Fleischmann R, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2012;367:495–507.
57. Kremer JM, et al. A phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) versus placebo in combination with background methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate alone. *Arthritis Rheum* 2012;64:970–81.
58. Tanaka Y, et al, and the Tofacitinib Study Investigators. Phase II study of tofacitinib (CP-690,550) combined with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63:1150–8.
59. O'Dell JR, et al. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. *N Engl J Med* 2013;369:307–18.

For all scenarios for established RA below, treatment may be with or without MTX.

- **For moderate or high disease activity despite TNFi therapy in patients currently not on a DMARD, we strongly recommend that one or two DMARDs be added to TNFi therapy rather than continuing TNFi therapy alone.**

**PICO B.6.** The recommendation is strong because, compared to TNFi monotherapy, TNFi therapy has superior efficacy when used in combination with MTX, based on high quality evidence.

60. Kameda H, et al. Etanercept (ETN) with methotrexate (MTX) is better than ETN monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis despite MTX therapy: a randomized trial. *Mod Rheumatol* 2010;20:531–8.
61. Kremer J, et al. Golimumab, a new human anti-tumor necrosis factor antibody, administered intravenously in patients with active rheumatoid arthritis: forty-eight-week efficacy and safety results of a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2010;62:917–28.
62. Keystone EC, et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:789–96.
63. Combe B, et al. Etanercept and sulfasalazine, alone and combined, in patients with active rheumatoid arthritis despite receiving sulfasalazine: a double-blind comparison. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1357–62.
64. Klareskog L, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:675–81.
65. Van Riel PL, et al. Efficacy and safety of combination etanercept and methotrexate versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate: the ADORE study. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1478–83.

- *If disease activity is moderate or high despite single TNFi biologic therapy, we conditionally recommend using a non-TNF biologic.*

**PICOs B.12 and B.14.** The recommendation is conditional because 1) there is evidence for rituximab's efficacy in patients who have already received TNFi therapy, and for tocilizumab's superiority over a TNFi in patients already receiving MTX/DMARDs, and 2) there is evidence for efficacy of tocilizumab monotherapy.

66. Chatzidionysiou K, van Vollenhoven RF. Rituximab versus anti-TNF in patients who previously failed one TNF inhibitor in an observational cohort. *Scand J Rheumatol* 2013;42:190–5.
67. Kekow J, Mueller-Ladner U, Schulze-Koops H. Rituximab is more effective than second anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis patients and previous TNF a blocker failure. *Biologics* 2012;6:191–9.
68. Soliman MM, et al, on behalf of the British Society for Rheumatology Biologics Register. Rituximab or a second anti-tumor necrosis factor therapy for rheumatoid arthritis patients who have failed their first anti-tumor necrosis factor therapy? Comparative analysis from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:1108–15.
69. Emery P, et al. Rituximab versus an alternative TNF inhibitor in patients with rheumatoid arthritis who failed to respond to a single previous TNF inhibitor: SWITCH-RA, a global, observational, comparative effectiveness study. *Ann Rheum Dis* 2015;74:979–84.
70. Harrold LR, Reed GW, et al. The comparative effectiveness of abatacept versus anti-tumour necrosis factor switching for rheumatoid arthritis patients previously treated with an anti-tumour necrosis factor. *Ann Rheum Dis* 2015;74:430–6.
71. Wakabayashi H, et al. Which subgroup of rheumatoid arthritis patients benefits from switching to tocilizumab versus etanercept after previous infliximab failure? A retrospective study. *Mod Rheumatol* 2012;22:116–21.
72. Finckh A, et al. on behalf of the physicians of the Swiss Clinical Quality Management Program for Rheumatoid Arthritis. B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents. *Arthritis Rheum* 2007;56:1417–23.

**PICOs B.13 and B.15.** The recommendation is conditional because 1) the evidence is of very low quality, and 2) there is not enough difference in efficacy between non-TNF biologics and



tofacitinib to outweigh the long-term safety data and the amount of experience associated with non-TNF biologics.

No studies were available, leading to very low quality evidence, and the recommendation was based on clinical experience

- *For patients with moderate or high disease activity despite prior treatment with at least one TNFi and at least one non-TNF-biologic (sequentially, not combined), we conditionally recommend first treating with another non-TNF biologic. However, when a non-TNF biologic is not an option (e.g., patient declines non-TNF biologic therapy due to inefficacy or side effects), we conditionally recommend treatment with tofacitinib.*

**PICOs B.16 and B.17.** The recommendation is conditional because 1) the evidence is of very low quality, 2) non-TNF biologics have longer-term safety data compared to tofacitinib, 3) there is greater long-term clinical experience with non-TNF biologics compared to tofacitinib, 4) there is not enough difference in efficacy between non-TNF biologics and tofacitinib to outweigh the longer-term safety data and greater amount of experience with non-TNF biologics, and 5) the fact that other non-TNF biologics with different mechanisms of action may be efficacious and worth trying.

No studies were available, leading to very low quality evidence, and the recommendation was based on clinical experience

- *If disease activity is moderate or high despite the use of multiple (2+) TNFi therapies (in sequence, not concurrently), we conditionally recommend non-TNF biologic therapy and then conditionally treating with tofacitinib when a non-TNF biologic is not an option.*

**PICOs B.8, B.9, B.10, and B.11.** The recommendation is conditional because 1) the evidence is of very low quality, and 2) there is limited evidence, especially for the long-term safety data for tofacitinib.

73. Johnston SS, et al. Risk of infections in rheumatoid arthritis patients switching from anti-TNF agents to rituximab, abatacept, or another anti-TNF agent: a retrospective administrative claims analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2013;43:39–47.

74. Gomez-Reino JJ, et al. Comparative effectiveness of switching to alternative tumour necrosis factor (TNF) antagonists versus switching to rituximab in patients with rheumatoid arthritis who failed previous TNF antagonists: the MIRAR Study. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1861–4.

75. Finckh A, et al. Which subgroup of patients with rheumatoid arthritis benefits from switching to rituximab versus alternative anti-tumour necrosis factor (TNF) agents after previous failure of an anti-TNF agent? *Ann Rheum Dis* 2010;69:387–93.

<p><b>9.</b> <i>If the disease activity still remains moderate or high despite the use of multiple TNFi therapies, use tofacitinib, with or without MTX, over another TNFi, with or without MTX, if use of a non-TNF biologic is not an option (PICO B.23 and B.24).</i></p>	<p>Low (29,30)</p>
<p><b>10.</b> <i>If disease activity remains moderate or high despite use of at least one TNFi and at least one non-TNF-biologic:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>first use another non-TNF biologic, with or without MTX, over tofacitinib (PICO B.21 and B.22).</i></li> <li>• <i>If disease activity remains moderate or high, use tofacitinib, with or without MTX, over another TNFi (PICO B.19 and B.20).</i></li> </ul>	<p>Very low (29,30) Very low (29)</p>

**PICOs B.23 and B.24.** The recommendation is conditional because 1) the evidence is of very low quality, 2) improvement in outcomes as measured by the Health Assessment Questionnaire is numerically higher for patients randomized to tofacitinib compared to TNFi in an RCT; however, long-term safety data for tofacitinib are not yet available, and 3) some patients may prefer an oral formulation over an injection.

29. und 30. (siehe oben)

**PICOs B.21 and B.22.** The recommendation is conditional for the same reasons as cited above for PICOs B.16 and B.17 (except reason #2).

29. und 30. (siehe oben)

**PICOs B.19 and B.20.** The recommendation is conditional for the same reasons as cited above for PICOs B.23 and B.24.

29. (siehe oben)

- *If disease activity is moderate or high despite any of the above DMARD or biologic therapies, we conditionally recommend adding low-dose glucocorticoids.*

**PICOs B.26 and B.27.** The recommendation is conditional because the risk/benefit ratio of glucocorticoid therapy is favorable as long as the dose is low and duration of therapy is short.

33. Todoerti M, et al. Early disease control by low-dose prednisone comedication may affect the quality of remission in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1193:139–45.

41. Choy EH, et al. A two year randomised controlled trial of intramuscular depot steroids in patients with established rheumatoid arthritis who have shown an incomplete response to disease modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1288–93.

76. Buttgereit F, et al. Low-dose prednisone chronotherapy for rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial (CAPRA-2). *Ann Rheum Dis* 2013;72:204–10.

77. Hansen M, et al. A randomised trial of differentiated prednisolone treatment in active rheumatoid arthritis: clinical benefits and skeletal side effects. *Ann Rheum Dis* 1999;58:713–8.

- *If patients with established RA experience an RA flare while on DMARD, TNFi, or non-TNF biologic therapy, we conditionally recommend adding short-term glucocorticoids (< 3 months of treatment) at the lowest possible dose and for shortest possible duration to provide the best benefit-risk ratio for the patient.*

**PICOs B.28 and B.29.** The recommendation is conditional because 1) the evidence is of very low quality, and 2) the risk/benefit ratio of glucocorticoid therapy is favorable as long as the dose is low and duration of therapy is short.

40. bis 43. (siehe oben)

*Please Note*

Treatment flow chart in appendix (Figures 2 & 3)

---

## **Daïen C et al., 2018 [4].**

*French Society for Rheumatology*

Update of French Society for Rheumatology. Recommendations for Managing Rheumatoid Arthritis

### **Aim/Research question:**

To update SFR recommendations on managing RA in order to provide patients with optimal management.

### **Methods**

Basis of guideline development:

- Task force composed of 12 expert rheumatologists, 2 patient self-help group representatives, and an occupational therapist.
- Material used by the task force included recent EULAR recommendations, a systematic literature review, and expert opinion
- Systematic literature review in MedLine to retrieve data published between completion of the literature review for the earlier recommendations (i.e., between November 2015 and February 2016 depending on the item) and October 2017.

- Task force drafted update to recommendations, which was finalized via several email rounds
- Review of recommendations by a panel of 40 experts including hospital- and community-based rheumatologists, other healthcare professionals, and patients designated by patient self-help organizations
- Each panel member scored each recommendation on a 0-10 scale where 0 indicated complete disagreement and 10 complete agreement.

Level of Evidence (LoE) / Strength of Recommendation (SoR):

- Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence (March 2009).

*Please Note*

Process of study selection not described.

Unclear how vote of panel members on 0-10 scale was transformed to % agreement.

**Recommendations**

**Table 2. 2018 recommendations of the French Society for Rheumatology (*Société Française de Rhumatologie, SFR*) about the management of rheumatoid arthritis (RA)**

General principles and recommendations	Level of evidence	Grade	Agreement, Task force Mean (SD)	Agreement, Review panel Mean (SD)
<b>Second and subsequent treatment lines</b>				
9. In patients with an inadequate response or intolerance to methotrexate, the treatment must be optimized.			9.2 (0.9)	8.4 (2.1)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• In patients with adverse prognostic factors, add-on bDMARD or tsDMARD therapy can be considered, using a TNF<math>\alpha</math> antagonist, abatacept, an IL-6 pathway antagonist, a JAK inhibitor, or, under specific circumstances, rituximab.<sup>#</sup></li> </ul>	#Ib	#A		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• In patients without adverse prognostic factors, a switch to another csDMARD (leflunomide, sulfasalazine) or the combination of several csDMARDs can be considered;<sup>§</sup> if this strategy fails or is contraindicated, targeted therapy (with a bDMARD or tsDMARD) should be considered.</li> </ul>				
	§V	§D		

- Changes to the 2014 version
  - To insist on the need for optimizing the DMARD regimen if the response is inadequate (“must be optimized”).



- tsDMARDs are mentioned in addition to bDMARDs
- csDMARD combination (previously methotrexate/sulfasalazine/hydroxychloroquine) no longer specified.
- Optimization strategy varies depending on whether the following predictors of a poor prognosis or poor treatment response are present:
  - early erosions
  - RFs and ACPA, notably in high titers ( $\geq 3N$ )
  - persistent moderate-to-high disease activity despite csDMARD therapy, with high ESR and
  - CRP values and/or a high swollen joint count
  - failure of  $\geq 2$  csDMARDs
- No studies were specifically designed to compare the efficacy of csDMARDs and targeted therapies depending on the presence or absence of factors of adverse prognostic significance.
- Neither head-to-head comparisons [70–72] nor meta-analyses found any consistent evidence of differences in efficacy across targeted therapies given in combination with methotrexate [6,73,74]
- Among targeted therapies, bDMARDs may deserve preference based on the longer experience with these drugs and availability of long-term registry data on treatment safety [8,75]. Nevertheless, safety data on tsDMARDs are favorable [76,77], and baricitinib may be more effective than adalimumab in combination with methotrexate [72].

[6] Nam JL, Takase-Minegishi K, Ramiro S, Chatzidionysiou K, Smolen JS, van der Heijde D, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1113–36. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210713.

[8] Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K, Nam JL, Smolen JS, van der Heijde D, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1101–36.

[70] Fleischmann R, Mysler E, Hall S, Kivitz AJ, Moots RJ, Luo Z, et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2017;390:457–68.

[71] Schiff M, Weinblatt ME, Valente R, van der Heijde D, Citera G, Elegbe A, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73:86–94.

[72] 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;376:652–62.

[73] Nam JL, Takase-Minegishi K, Ramiro S, Chatzidionysiou K, Smolen JS, van der Heijde D, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1113–36.

[74] Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, Mudano AS, Tugwell P, Wells GA. Biologic or tofacitinib monotherapy for rheumatoid arthritis in people with traditional disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) failure: a Cochrane Systematic Review and network metaanalysis (NMA). *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD012437.

[75] de La Forest Divonne M, Gottenberg JE, Salliot C. Safety of biologic DMARDs in RA patients in real life: A systematic literature review and meta-analyses of biologic registers. *Jt Bone Spine Rev Rhum* 2017;84:133–40.

[76] Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X, Curtis JR, Lee EB, Nash P, et al. Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1253–62.

[77] Curtis JR, Xie F, Yun H, Bernatsky S, Winthrop KL. Real-world comparative risks of herpes virus infections in tofacitinib and biologic-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1843–7.

10. All targeted therapies (bDMARDs* or tsDMARDs#) are best used in combination with methotrexate..	*la	A	9.5 (0.7)	8.9 (2.0)
	#1b			

- Compared to the 2014 version of this recommendation, the term “targeted therapies” is used instead of “biologics”, to include tsDMARDs.
- Added efficacy demonstrated for all bDMARDs [6,83], including tocilizumab, with which the combination produced better numerical results [84–86].
- The same applies to JAK inhibitors [70, 87]

6 & 70: see above.

[83] Buckley F, Finckh A, Huizinga TWJ, Dejonckheere F, Jansen JP. Comparative Efficacy of Novel DMARDs as Monotherapy and in Combination with Methotrexate in Rheumatoid Arthritis Patients with Inadequate Response to Conventional DMARDs: A Network Meta- Analysis. *J Manag Care Spec Pharm* 2015;21:409–23.

[84] Dougados M, Kissel K, Sheeran T, Tak PP, Conaghan PG, Mola EM, et al. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). *Ann Rheum Dis* 2013;72:43–50.

[85] Burmester GR, Rigby WF, van Vollenhoven RF, Kay J, Rubbert-Roth A, Blanco R, et al. Tocilizumab combination therapy or monotherapy or methotrexate monotherapy in methotrexate-naive patients with early rheumatoid arthritis: 2-year clinical and radiographic results from the randomised, placebo-controlled FUNCTION trial. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1279–84.

[86] Kaneko Y, Atsumi T, Tanaka Y, Inoo M, Kobayashi-Haraoka H, Amano K, et al. Comparison of adding tocilizumab to methotrexate with switching to tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrexate: 52-week results from a prospective, randomised, controlled study (SURPRISE study). *Ann Rheum Dis* 2016;75:1917–23.

[87] Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, Ramos-Remus C, Spindler A, Stanislav M, et al. Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients With Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment. *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ 2017;69:506–17.

11. Patients who fail a first targeted therapy (bDMARD or tsDMARD) should be switched to another targeted therapy. In the event of primary failure, a switch to a targeted therapy that has a different mechanism of action may deserve preference.	*Ia	A	9.6 (0.6)	9.0 (1.5)
	§V			

- Compared to the 2014 recommendations:
  - the term “targeted therapy” has been substituted for “biological agent” to include tsDMARDs,
  - a preference for switching to a drug that has a different mechanism of action in the event of primary failure has been added.
- In patients having failed a first TNF- $\alpha$  antagonist, most studies found that efficacy was similar across targeted therapies, i.e., between switching to another TNF- $\alpha$  antagonist and switching to a drug with a different mechanism of action [6,102,103].
- To date, no published evidence exists about the efficacy of a second JAK inhibitor after failure of a first tsDMARD or about the efficacy of a second IL-6 receptor antagonist after failure of tocilizumab.

6: see above.

[102] Schoels M, Aletaha D, Smolen JS, Wong JB. Comparative effectiveness and safety of biological treatment options after tumour necrosis factor  $\alpha$  inhibitor failure in rheumatoid arthritis: systematic review and indirect pairwise meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1303–8.

[103] Manders SHM, Kievit W, Adang E, Brus HL, Moens HJB, Hartkamp A, et al. Costeffectiveness of abatacept, rituximab, and TNFi treatment after previous failure with TNFi treatment in rheumatoid arthritis: a pragmatic multi-centre randomised trial. *Arthritis Res Ther* 2015;17:134.

### Please Note

Treatment flow chart in appendix (Figure 4).

---

**Smolen JS et al., 2017 [3,16,19,24].**

*European League Against Rheumatism (EULAR)*

EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update

### **Aim/Research question**

Updating the 2010 EULAR recommendations for the management of RA.

### **Methods**

#### Basis of guideline development:

- Interdisciplinary Task Force of 50 individuals, including patient representative
- All 2013 recommendations needed to be discussed in the context of new evidence; where no new evidence was available, the former evidence base was followed
- Formal consensus finding including revision of draft recommendations and voting process
- 3 systematic reviews to different pharmaceutical research questions:
  - Searches for efficacy of glucocorticoids, conventional and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in MEDLINE, EMBASE and CENTRAL from Jan 2013 - Feb 2016
  - Searches for efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs in MEDLINE, EMBASE and CENTRAL from Jan 2013 - Feb 2016
  - Searches for safety of synthetic and biological DMARDs in MEDLINE, EMBASE and CENTRAL until 9 March 2016

#### Level of Evidence (LoE) / Strength of Recommendation (SoR):

- Based on the recommendations of the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine
- SoR = level of agreement (scale 0 to 10 with 0 = no agreement at all; 10=full agreement), % = percent of votes for the respective items as worded

#### *Please Note*

Sources cited in the respective background text on recommendations

Competing interests: All participants have disclosed any conflicts of interest. After review by the EULAR Steering Committee, these potential conflicts have been considered as either absent or acceptable with this initiative. The individual declarations of conflicts are available on demand at the EULAR secretariat and are summarised below as remuneration for consultation and/or speaking engagements ('R'), research funding ('F') or 'none'.

Funding: EULAR

## Recommendations

5. In patients with a contraindication to MTX (or early intolerance), leflunomide or sulfasalazine should be considered as part of the (first) treatment strategy
6. Short-term glucocorticoids should be considered when initiating or changing csDMARDs, in different dose regimens and routes of administration, but should be tapered as rapidly as clinically feasible
7. If the treatment target is not achieved with the first csDMARD strategy, in the absence of poor prognostic factors, other csDMARDs should be considered
8. If the treatment target is not achieved with the first csDMARD strategy, when poor prognostic factors are present, addition of a bDMARD<sup>\*1,2</sup> or a tsDMARD<sup>\*3</sup> should be considered; current practice would be to start a bDMARD<sup>§</sup>
9. bDMARDs<sup>\*1,2</sup> and tsDMARDs<sup>#3</sup> should be combined with a csDMARD; in patients who cannot use csDMARDs as comedication, IL-6 pathway inhibitors and tsDMARDs may have some advantages compared with other bDMARDs
10. If a bDMARD<sup>\*</sup> or tsDMARD<sup>§</sup> has failed, treatment with another bDMARD or a tsDMARD should be considered; if one TNF-inhibitor therapy has failed, patients may receive another TNF-inhibitor or an agent with another mode of action

	LoE	SoR	Final vote (%)	Level of agreement (0–10)
5.	1a	A	85	9.0
6.	1a	A	98	8.7
7.	5	D	94	8.5
8.	*1b §5	*A §D	96	9.0
9.	*1a #1b	*A #A	96	9.2
10.	*1a §5	A* §D	71	9.1
11.	2b	B	86	9.0
12.	4	C	86	8.5

**Recommendation 5:** [...] no new trials have been performed to disprove the previous conclusions.

**Recommendation 6:**

- The added efficacy of GC when combined with csDMARDs is well established. Indeed, hitherto all trials comparing GC plus csDMARD with bDMARDs plus csDMARD revealed similar efficacy.<sup>146 147</sup>
- The fact that csDMARDs are mentioned specifically implies that GC are typically not needed as a bridging therapy when bDMARDs or tsDMARDs are used, as these usually have a rapid onset of action and the infection risks may be potentiated.<sup>149 150</sup>

146 Goekoop-Ruiterman YP, De Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:3381–90.

147 Nam JL, Villeneuve E, Hensor EM, et al. Remission induction comparing infliximab and high-dose intravenous steroid, followed by treat-to-target: a double-blind, randomised, controlled trial in new-onset, treatment-naive, rheumatoid arthritis (the IDEA study). *Ann Rheum Dis* 2014;73:75–85.

149 Listing J, Kekow J, Manger B, et al. Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNF $\alpha$  inhibitors and rituximab. *Ann Rheum Dis* 2015;74:415–21.

150 Lahiri M, Dixon WG. Risk of infection with biologic antirheumatic therapies in patients with rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2015;29:290–305.

### Recommendation 7:

- It is essentially worded as former recommendation 8,
- ‘change to another csDMARD strategy should be considered’ reworded, in light of the fact that combination with GC has now been recommended clearly also for this step of the treatment algorithm (item 6) and combinations of csDMARDs are not specifically recommended as initial treatment strategy anymore.

**Table 1** Glossary and definitions

Term	Definition
Poor prognostic factors	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Moderate (after csDMARD therapy) to high disease activity according to composite measures<sup>71</sup></li> <li>▶ High acute phase reactant levels<sup>72 73</sup></li> <li>▶ High swollen joint counts<sup>72–74</sup></li> <li>▶ Presence of RF and/or ACPA, especially at high levels<sup>72 75</sup></li> <li>▶ Combinations of the above<sup>69 76</sup></li> <li>▶ Presence of early erosions<sup>72</sup></li> <li>▶ Failure of two or more csDMARDs<sup>77</sup></li> </ul>

69 Vastesaeger N, Xu S, Aletaha D, et al. A pilot risk model for the prediction of rapid radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:1114–21.

71 Smolen JS, Han C, Van der Heijde DM, et al. Radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: the impacts of remission and tumour necrosis factor-blockade. *Ann Rheum Dis* 2009;68:823–7.

72 Smolen JS, Van Der Heijde DM, St Clair EW, et al. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate without or with concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:702–10.

73 van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, Sluiter WJ, et al. Individual relationship between progression of radiological damage and the acute phase response in early rheumatoid arthritis. Towards development of a decision support system. *J Rheumatol* 1997;24:20–7.

74 Van der Heijde DM, van Riel PL, van Leeuwen MA, et al. Prognostic factors for radiographic damage and physical disability in early rheumatoid arthritis. A prospective follow-up study of 147 patients. *Br J Rheumatol* 1992;31: 519–25.

75 Scott DL, Symmons DP, Coulton BL, et al. Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis: results after 20 years. *Lancet* 1987;1:1108–11.

76 Visser K, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, et al. A matrix risk model for the prediction of rapid radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis receiving different dynamic treatment strategies: post hoc analyses from the BeSt study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1333–7.

77 Kiely P, Walsh D, Williams R, et al. Outcome in rheumatoid arthritis patients with continued conventional therapy for moderate disease activity—the early RA network (ERAN). *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:926–31.

### Recommendation 8:

- The separation of the second part of previous recommendation 8 (‘when poor prognostic factors are present, addition of a bDMARD should be considered’) and the new item 7 reflect the Task Force’s desire to give stratification by prognostic factors more prominence.
- This recommendation was also expanded to include tsDMARDs, namely the Jak-inhibitor tofacitinib and further Jak-inhibitors, such as baricitinib. In the 2013 update, tsDMARDs (then recommendation 11) were recommended for use after a bDMARD had failed. Since then, more data on tofacitinib, especially regarding long-term safety aspects, and new data for baricitinib have been published. The data suggest that baricitinib may be more efficacious than a TNF-inhibitor.<sup>154</sup>

154 Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, et al. Baricitinib versus placebo or adalimumab in patients with active rheumatoid arthritis (RA) and an inadequate response to background methotrexate therapy: results of a phase 3 study [Abstract]. *Arthritis Rheum* 2015;67(Suppl 10):L2.

#### Recommendation 9:

- This recommendation replaces former no. 9
- Compared with the 2013 update, more evidence has now accrued in favour of combination, even for tocilizumab.<sup>167–169</sup>
- Also for baricitinib, combination therapy conveys better structural, although not clinical or functional efficacy than monotherapy.<sup>170</sup>
- However, regarding signs and symptoms, physical function and joint damage, there are indications for a somewhat better efficacy of tocilizumab monotherapy, and more strongly so for Jak-inhibitors compared with MTX.<sup>170–172</sup>
- Monotherapy of the other biological agents has not been found clinically superior to MTX monotherapy.<sup>66 67 173</sup>
- Moreover, biologics can also be effectively combined with other csDMARDs.<sup>142 144</sup>

66 Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:675–81.

67 Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006;54:26–37.

142 Strangfeld A, Hiese F, Kekow J, et al. Comparative effectiveness of tumour necrosis factor alpha inhibitors in combination with either methotrexate or leflunomide. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1856–62.

144 Burmester GR, Mariette X, Montecucco C, et al. Adalimumab alone and in combination with disease-modifying antirheumatic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: the Research in Active Rheumatoid Arthritis (ReAct) trial. *Ann Rheum Dis* 2007;66:732–9.

167 Burmester GR, Rigby WF, van Vollenhoven RF, et al. Tocilizumab in early progressive rheumatoid arthritis: FUNCTION, a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1081–91.

168 Kaneko Y, Atsumi T, Tanaka Y, et al. Comparison of adding tocilizumab to methotrexate with switching to tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrexate: 52-week results from a prospective, randomised, controlled study (SURPRISE study). *Ann Rheum Dis* 2016;75: 1917–23.

169 Dougados M, Kissel K, Conaghan PG, et al. Clinical, radiographic and immunogenic effects after 1 year of tocilizumab-based treatment strategies in rheumatoid arthritis: the ACT-RAY study. *Ann Rheum Dis* 2014;73: 803–9.

170 Fleischmann R, Takeuchi T, Schlichting D, et al. Baricitinib, methotrexate, or baricitinib plus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis who had received limited or no treatment with disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs): phase 3 trial results [abstract]. *Arthritis Rheum* 2015;67(Suppl 10). <http://acrabstracts.org/abstract/baricitinib-methotrexate-or-baricitinib-plus-methotrexate-inpatients-with-early-rheumatoid-arthritis-who-had-received-limited-or-no-treatment-with-disease-modifying-anti-rheumatic-drugs-dmards-p/> (accessed 4 Jan 2016).

171 Lee EB, Fleischmann RM, Hall S, et al. Radiographic, clinical and functional comparison of tofacitinib monotherapy versus methotrexate in methotrexate-naïve patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2012;64:S1049.

172 Jones G, Sebba A, Gu J, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:88–96.

173 Emery P, Burmester GR, Bykerk VP, et al. Evaluating drug-free remission with abatacept in early rheumatoid arthritis: results from the phase 3b, multicentre, randomised, active-controlled AVERT study of 24 months, with a 12-month, double-blind treatment period. *Ann Rheum Dis* 2015;74:19–26.

#### Recommendation 10:

- The addition in the first part ('or tsDMARD') was partly needed because tsDMARDs ( Jak inhibition) are now included in the earlier recommendations 8 and 9
- 'First' was deleted, because the Task Force did not decide to distinguish between failure of one or more bDMARDs.
- However, it must be noted that it is currently neither known if a Jak-inhibitor is effective once another one has failed nor established that a second IL-6 receptor inhibitor or inhibitors of the IL-6 ligand are effective if tocilizumab has failed



Recommendation 11:

- This item remained unchanged compared with the 2013 publication.
- No new data have been published that contest this conclusion.

Recommendation 12:

- No new evidence for or against this view has been found over the last years
- It was felt by the Task Force that mentioning the shared decision for this item among all 12 would imply that the other recommendations may not need to involve the patient

*Please Note*

Treatment flow chart in appendix (Figure 5).

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 10 of 12, October 2018) am 15.10.2018

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees
2	rheumatoid:ti,ab,kw AND arthritis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
3	#1 OR #2 with Cochrane Library publication date from Oct 2013 to Oct 2018

### Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 15.10.2018

#	Suchfrage
1	"arthritis, rheumatoid/therapy"[mh]
2	rheumatoid[tiab] AND arthriti*[tiab]
3	((((sjogren*[tiab] OR sicca*[tiab] OR caplan*[tiab] OR felty*[tiab]) AND syndrom*[tiab]) OR (rheumatoid[tiab] AND vasculiti*[tiab]) OR (still*[tiab] AND disease[tiab] AND (adult-onset[tiab] OR (adult[tiab] AND onset[tiab])))))
4	((((((((((treatment*[tiab]) OR therapy[tiab]) OR therapies[tiab]) OR therapeutic[tiab]) OR monotherap*[tiab]) OR polytherap*[tiab]) OR pharmacotherap*[tiab]) OR effect*[tiab]) OR efficacy[tiab]) OR treating[tiab]) OR treated[tiab]) OR management[tiab]) OR drug*[tiab]
5	#2 AND #4
6	#3 AND #4
7	#1 OR #5 OR #6
8	((#7) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])))) OR ((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab])))))
9	((#8) AND ("2013/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))



### Leitlinien in Medline (PubMed) am 15.10.2018

#	Suchfrage
1	"arthritis, rheumatoid/therapy"[mh]
2	rheumatoid[tiab] AND arthriti*[tiab]
3	(((sjogren*[tiab] OR sicca*[tiab]) OR caplan*[tiab] OR felty*[tiab]) AND syndrom*[tiab]) OR (rheumatoid[tiab] AND vasculiti*[tiab]) OR (still*[tiab] AND disease[tiab] AND (adult-onset[tiab] OR (adult[tiab] AND onset[tiab])))
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i> )
6	(((#5) AND ("2013/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))

## Referenzen

1. **Bae SC, Lee YH.** Comparative efficacy and safety of TNF-inhibitor plus methotrexate versus oral triple therapy in patients with active rheumatoid arthritis inadequately responding to methotrexate: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2018;56(6):263-269.
2. **Bae SC, Lee YH.** Comparison of the efficacy and safety of tofacitinib and baricitinib in patients with active rheumatoid arthritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Z Rheumatol* 08.09.2018 [Epub ahead of print].
3. **Chatzidionysiou K, Emamikia S, Nam J, Ramiro S, Smolen J, van der Heijde D, et al.** Efficacy of glucocorticoids, conventional and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76(6):1102-1107.
4. **Daien C, Hua C, Gaujoux-Viala C, Cantagrel A, Dubremetz M, Dougados M, et al.** Update of French Society for Rheumatology Recommendations for Managing Rheumatoid Arthritis. *Joint Bone Spine* 14.10.2018 [Epub ahead of print].
5. **Fiehn C, Holle J, Iking-Konert C, Leipe J, Weseloh C, Frerix M, et al.** S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten [online]. AWMF-Registernummer 060-004. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2018. [Zugriff: 14.11.2018]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/060-004I\\_S2e\\_Therapie\\_rheumatoide\\_Arthritits\\_krankheitsmod\\_Med\\_2018-10\\_01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-004I_S2e_Therapie_rheumatoide_Arthritits_krankheitsmod_Med_2018-10_01.pdf).
6. **Fiehn C, Holle J, Iking-Konert C, Leipe J, Weseloh C, Frerix M, et al.** S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten; Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernummer 060-004. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2018. [Zugriff: 14.11.2018]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/060-004m\\_S2e\\_Therapie\\_rheumatoide\\_Arthritits\\_krankheitsmod\\_Med\\_2018-10.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-004m_S2e_Therapie_rheumatoide_Arthritits_krankheitsmod_Med_2018-10.pdf).
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tofacitinib (Neubewertung nach Fristablauf) vom 1. November 2018 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 02.11.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3550/2018-11-01\\_AM-RL-XII\\_Tofacitinib-erneute-NB\\_D-357.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3550/2018-11-01_AM-RL-XII_Tofacitinib-erneute-NB_D-357.pdf).
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Februar 2018 - Sarilumab [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 02.11.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-305/2018-02-15\\_Geltende-Fassung\\_Sarilumab\\_D-299.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-305/2018-02-15_Geltende-Fassung_Sarilumab_D-299.pdf).
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe)

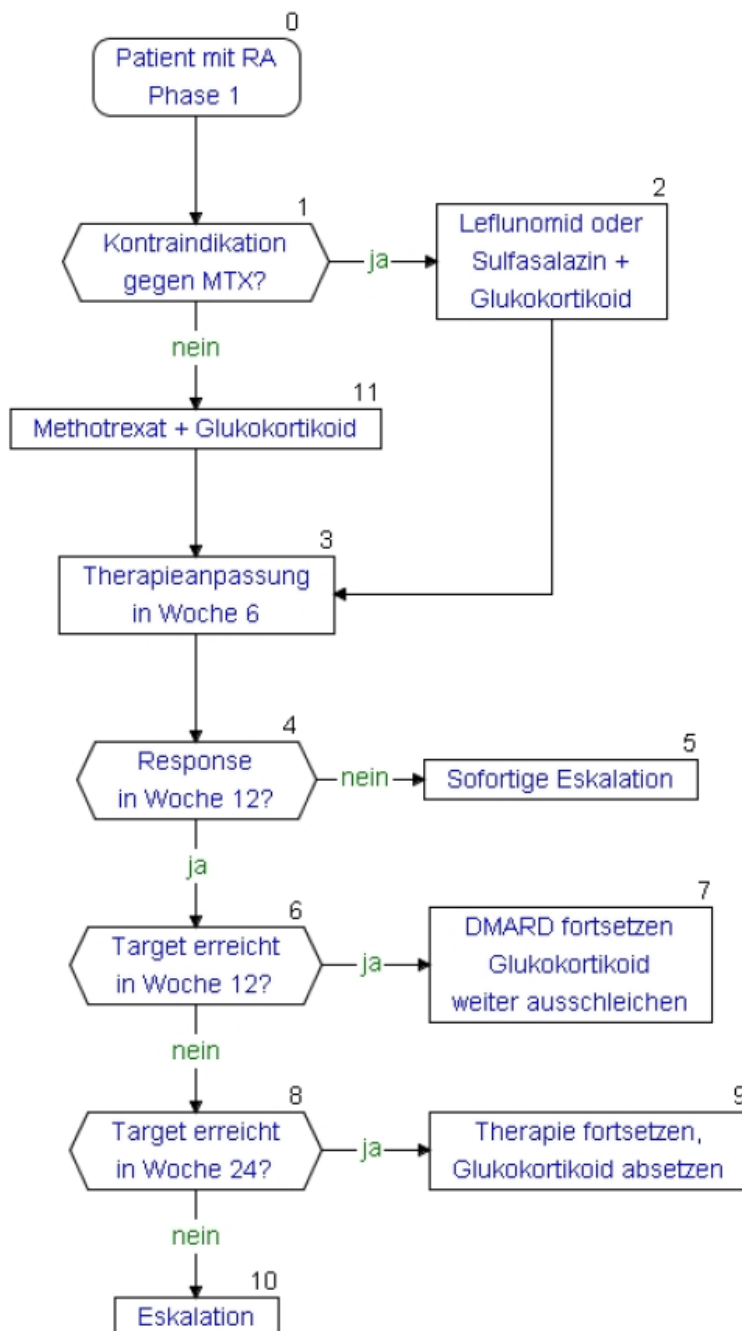
- Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. Oktober 2017 - Tofacitinib [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 08.11.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-287/2017-10-19\\_Geltende-Fassung\\_Tofacitinib\\_D-283.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-287/2017-10-19_Geltende-Fassung_Tofacitinib_D-283.pdf).
10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 21. September 2017 - Baricitinib [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 02.11.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-284/2017-09-21\\_Geltende-Fassung\\_Baricitinib\\_D-279.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-284/2017-09-21_Geltende-Fassung_Baricitinib_D-279.pdf).
  11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); IV zum Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Ordnungsweise von Arzneimitteln [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 02.11.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/83-691-436/AM-RL-IV-Therapiehinweise\\_2016-12-21.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/83-691-436/AM-RL-IV-Therapiehinweise_2016-12-21.pdf).
  12. **Hazlewood G, Barnabe C, Tomlinson G, Marshall D, Devoe D, Bombardier C**. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis: a network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2016(8):Cd010227. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010227.pub2>.
  13. **Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, Marshall D, Devoe D, Bombardier C**. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systematic review and network meta-analysis. Bmj 2016;353:i1777.
  14. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie bei der rheumatoiden Arthritis; Abschlussbericht; Auftrag A10-01 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2013. [Zugriff: 02.11.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 180). URL: [https://www.iqwig.de/download/A10-01\\_Abschlussbericht\\_Biologika-Zweitlinientherapie-bei-rheumatoider-Arthritis.pdf](https://www.iqwig.de/download/A10-01_Abschlussbericht_Biologika-Zweitlinientherapie-bei-rheumatoider-Arthritis.pdf).
  15. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Nutzenbewertung von biotechnologisch hergestellten Wirkstoffen zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis; Vorbericht; A16-70 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2018. [Zugriff: 02.11.2018]. URL: [https://www.iqwig.de/download/A16-70\\_Biotechnologisch-hergestellte-Wirkstoffe-bei-rheumatoider-Arthritis\\_Vorbericht\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A16-70_Biotechnologisch-hergestellte-Wirkstoffe-bei-rheumatoider-Arthritis_Vorbericht_V1-0.pdf).
  16. **Nam JL, Takase-Minegishi K, Ramiro S, Chatzidionysiou K, Smolen JS, van der Heijde D, et al**. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2017;76(6):1113-1136.
  17. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**. Rheumatoid arthritis in adults: management [online]. London (GBR): NICE; 2018. [Zugriff: 09.10.2018]. (NICE guideline; Band 100). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng100/resources/rheumatoid-arthritis-in-adults-management-pdf-66141531233989>.

18. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Rheumatoid arthritis in adults: diagnosis and management; Evidence review F DMARDs [online]. London (GBR): NICE; 2018. [Zugriff: 14.11.2018]. (NICE guideline; Band 100). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng100/evidence/evidence-review-f-dmards-pdf-4903172323>.
19. **Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K, Nam JL, Smolen JS, van der Heijde D, et al.** Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76(6):1101-1136.
20. **Singh J, Hossain A, Tanjong GE, Kotb A, Christensen R, Mudano A, et al.** Biologics or tofacitinib for rheumatoid arthritis in incomplete responders to methotrexate or other traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2016(5):Cd012183. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012183>.
21. **Singh J, Hossain A, Tanjong GE, Mudano A, Maxwell L, Buchbinder R, et al.** Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis unsuccessfully treated with biologics: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2017(3):Cd012591. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012591>.
22. **Singh J, Hossain A, Tanjong GE, Mudano A, Tugwell P, Wells G.** Biologic or tofacitinib monotherapy for rheumatoid arthritis in people with traditional disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) failure: a Cochrane Systematic Review and network meta-analysis (NMA). *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2016(11):Cd012437. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012437>.
23. **Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al.** 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(1):1-26.
24. **Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al.** EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017;76(6):960-977.

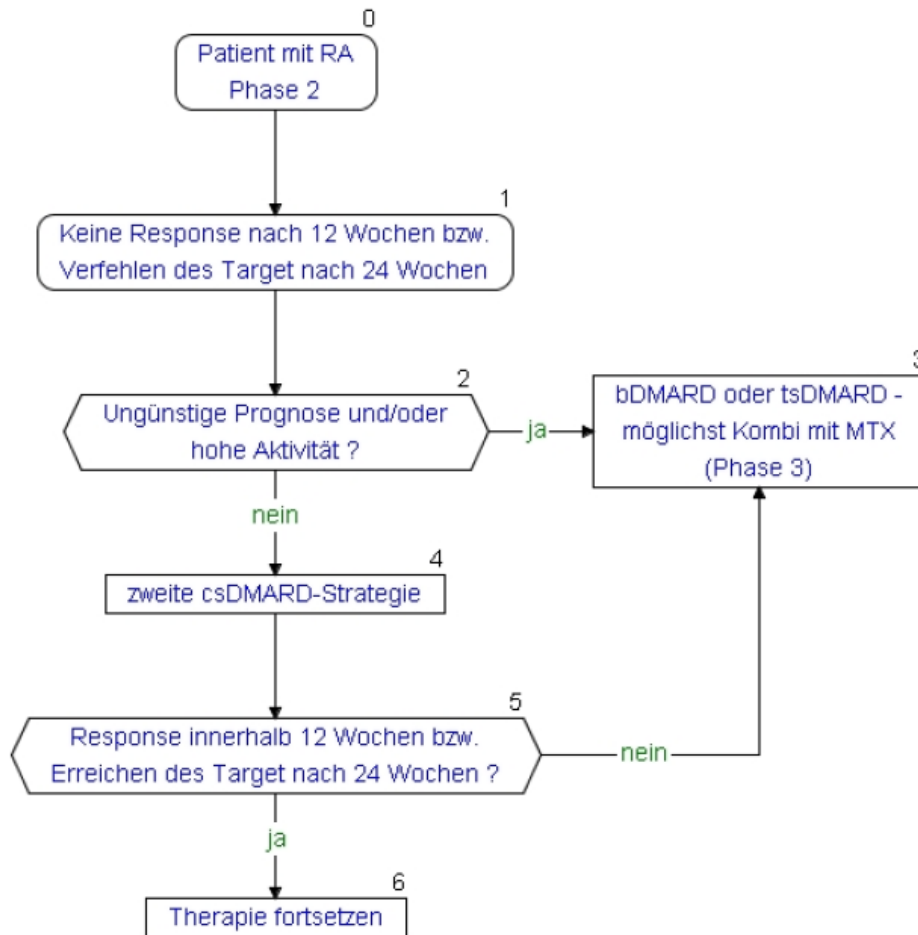
## Anhang

Figure 1: Therapiealgorithmus für die Behandlung der RA mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten (Definitionen siehe Glossar). Therapieanpassung in Woche 6 (Phase 1, Schritt 3) bedeutet die Optimierung der Therapie durch Anpassung der Dosierungen der Medikamente und ggf. dem Wechsel der Applikationsform (s.c. statt p.o.). Zu diesem Zeitpunkt sollten auch die Verträglichkeit der Medikation und die Adhärenz des Patienten an die Medikation überprüft werden (siehe auch Empfehlung Nr. 7) [5]

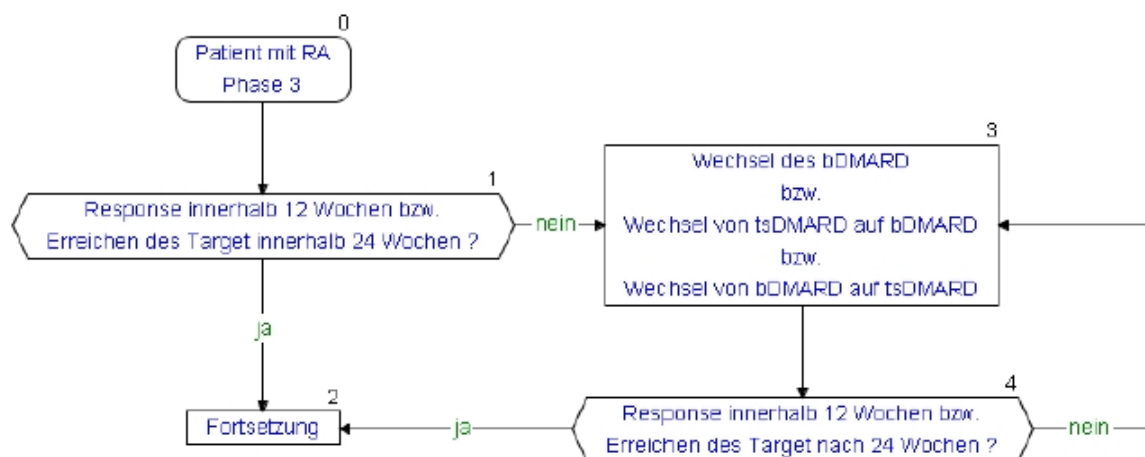
### Phase 1



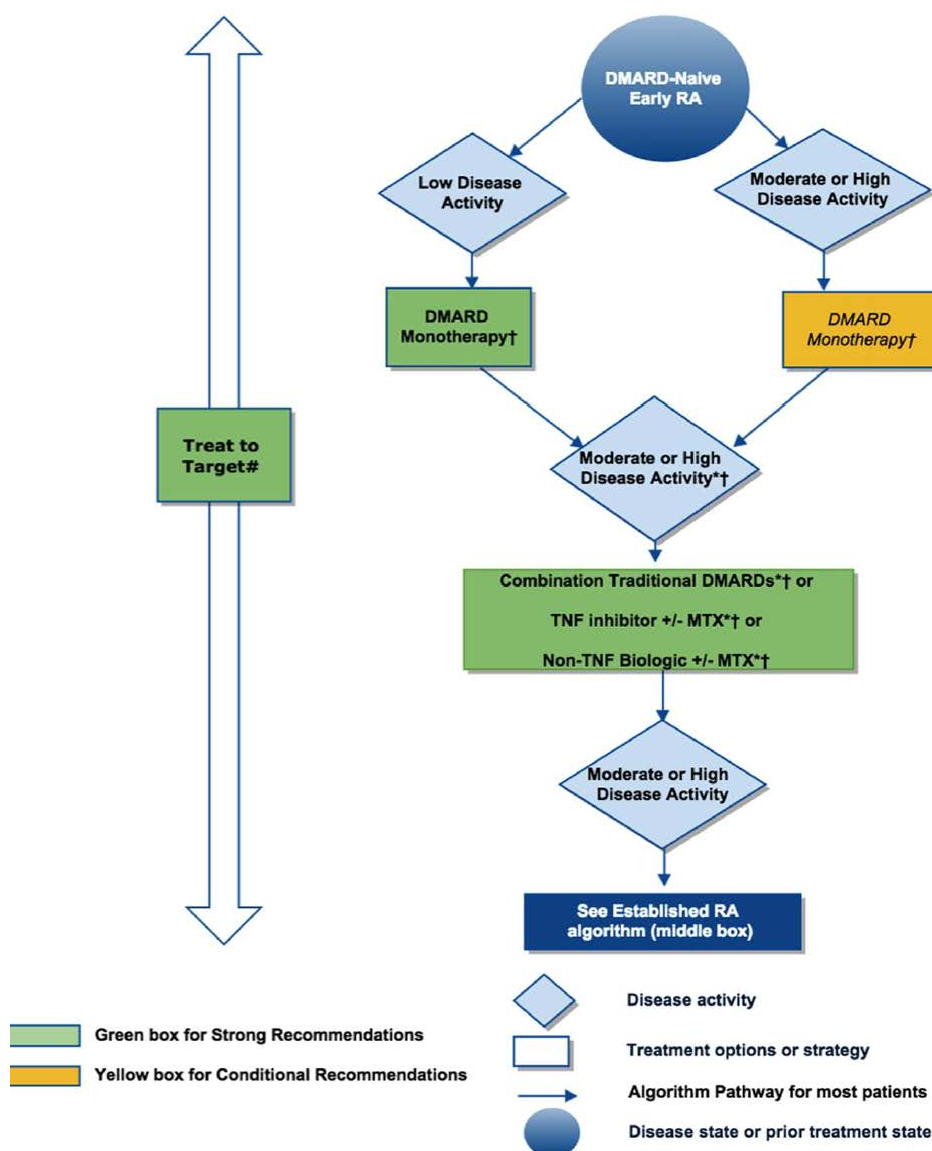
### Phase 2



### Phase 3



**Figure 2:** 2015 American College of Rheumatology (ACR) recommendations for the treatment of Early RA, defined as disease duration  $\leq 6$  months. \* $\dagger$ consider adding low-dose glucocorticoids ( $\leq 10$  mg/day of prednisone or equivalent) in patients with moderate or high RA disease activity when starting disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) and in patients with DMARD failure or biologic failure.  $\dagger$ also consider using short-term glucocorticoids (defined as  $\leq 3$  months treatment) for RA disease flares. Glucocorticoids should be used at the lowest possible dose and for the shortest possible duration to provide the best benefit-risk ratio for the patient. # $\dagger$ treatment target should ideally be low disease activity or remission. For the level of evidence supporting each recommendation, see the related section in the Results. This figure is derived from recommendations based on PICO (population, intervention, comparator, and outcomes) questions A.1 to A.12. [23]





**Figure 3:** 2015 ACR recommendations for the treatment of Established RA, defined as disease duration  $\geq 6$  months, or meeting the 1987 ACR classification criteria (81). Due to complexity of management of established RA, not all clinical situations and choices could be depicted in this flow chart, and therefore we show the key recommendations. For a complete list of recommendations, please refer to the Results. \* 5 consider adding low-dose glucocorticoids ( $\leq 10$  mg/day of prednisone or equivalent) in patients with moderate or high RA disease activity when starting traditional disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) and in patients with DMARD failure or biologic failure. † 5 also consider using short-term glucocorticoids (defined as  $\leq 3$  months treatment) for RA disease flares. Glucocorticoids should be used at the lowest possible dose and for the shortest possible duration to provide the best benefit-risk ratio for the patient. ‡ 5 treatment target should ideally be low disease activity or remission. \*\* 5 tapering denotes scaling back therapy (reducing dose or dosing frequency), not discontinuing it and if done, must be conducted slowly and carefully. For the level of evidence supporting each recommendation, see the related section in the Results. This figure is derived from recommendations based on PICO (population, intervention, comparator, and outcomes) questions B.1 to B.38. [23]

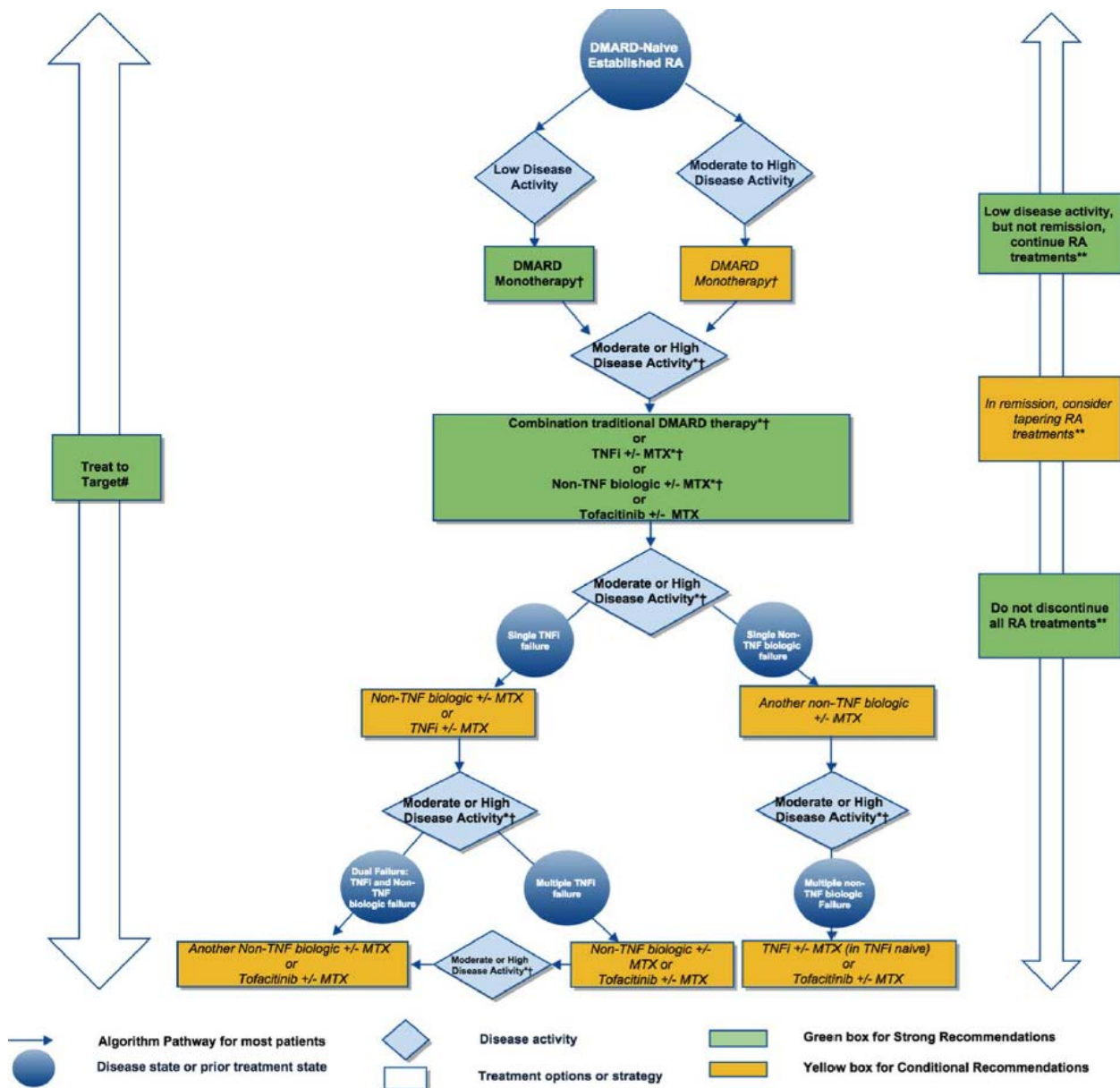




Figure 4: Strategy for the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis (RA) [4]

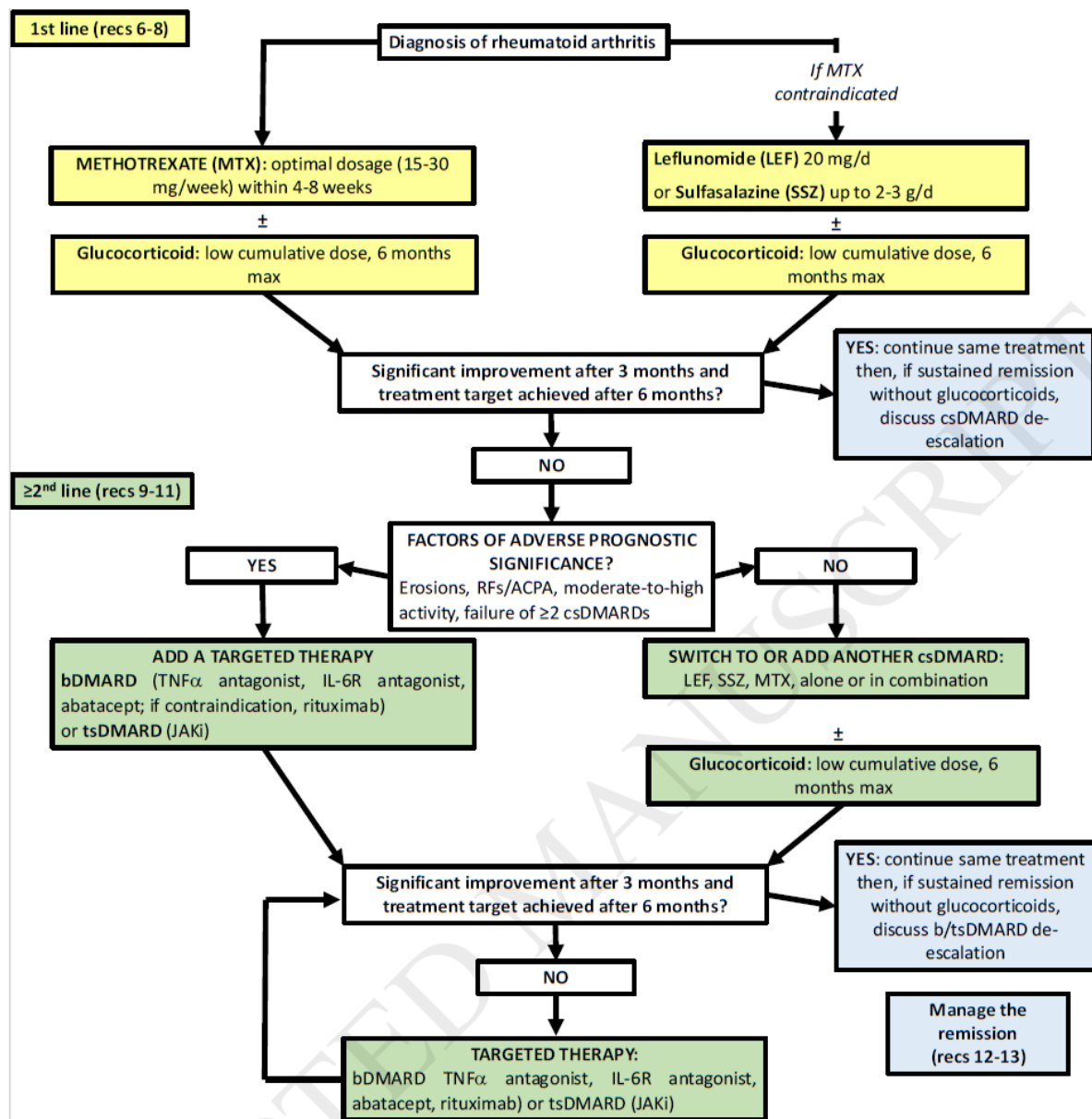
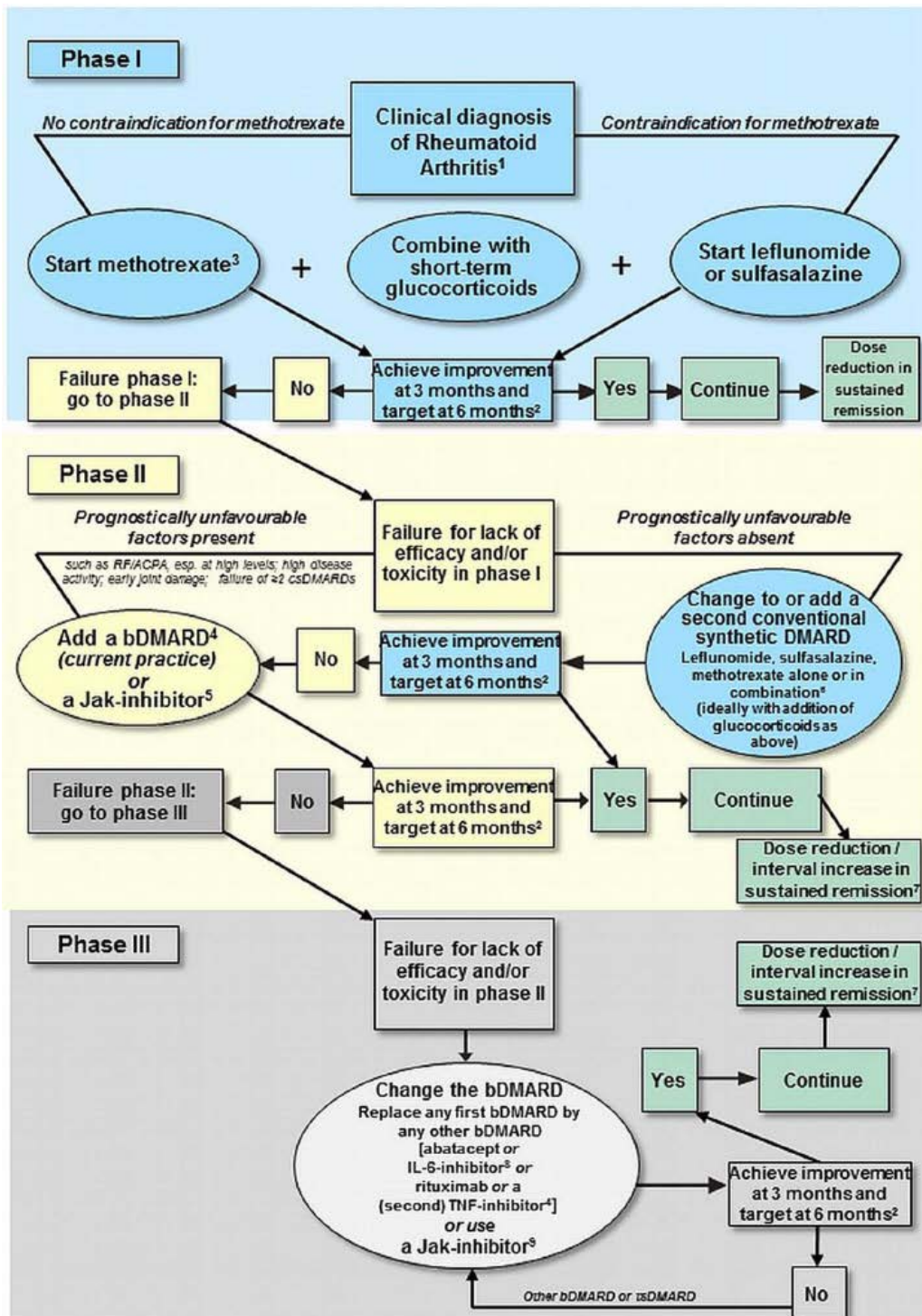


Figure 5: Algorithm based on the 2016 European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations on rheumatoid arthritis (RA) management [24]



<sup>1</sup>2010 ACR-EULAR classification criteria can support early diagnosis. <sup>2</sup>The treatment target is clinical remission according to ACR-EULAR definition or, if remission is unlikely to be achievable, at least low disease activity; the target should be reached after 6 months, but therapy should be adapted or changed if no sufficient improvement is seen after 3 months. <sup>3</sup>"Methotrexate should be part of the first treatment strategy"; while combination therapy of csDMARDs is not preferred by the Task Force, starting with methotrexate does not exclude its use in combination with other csDMARDs. <sup>4</sup>TNF-inhibitors (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, including EMA/FDA approved bDMARDs), abatacept, IL-6-inhibitors, or rituximab; in patients who cannot use csDMARDs as comedication, IL-6-inhibitors and tsDMARDs have some advantages. <sup>5</sup>Current practice would be to start with a bDMARD (in combination with MTX or another csDMARD) because of the long-term experience compared with tsDMARDs (Jak-inhibitors). <sup>6</sup>The most frequently used combination comprises methotrexate, sulfasalazine and hydroxychloroquine. <sup>7</sup>Dose reduction or interval increase can be safely done with all bDMARDs with little risk of flares; stopping is associated with high flare rates; most but not all patients can recapture their good state upon re-institution of the same bDMARD. <sup>8</sup>Efficacy and safety of bDMARDs after Jak-inhibitor failure is unknown; also, efficacy and safety of an IL-6 pathway inhibitor after another one has failed is currently unknown. <sup>9</sup>Efficacy and safety of a Jak-inhibitor after insufficient response to a previous Jak-inhibitor is unknown.